

THESIS

MUNICH

1966

GEBRÄUCHLICHE UND NEUERE
ALLERGOLOGISCHE TEST- UND
UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Peter Jaschke

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik
der Universität München

Kommissarischer Direktor: Professor Dr. C.G. Schirren

Gebrauchliche und neuere
allergologische Test- und Unter-
suchungsmethoden

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Jaschke

München, 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München.

Berichterstatter: Professor Dr.Dr. S. Borelli

Mitberichterstatter: Professor Dr. C.G. Schirren

Dekan: Professor Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 1966

G l i e d e r u n g :

	Seite
Einleitung	1
Allgemeine Voruntersuchungsmethoden	3
<u>Direkte Hautproben:</u>	4
Epicutantests	4
Glycerinsalbentest	6
Intracutantest	7
Skarifikationstest	8
Ophthalmoreaktion	10
Dermo- u. Neodermtest	10
Tuberculinproben	11
<u>Indirekte Hautproben:</u>	13
Verfahren nach PRAUSNITZ-KÜSTNER	13
Verfahren nach Urbach Königstein	15
Lehner Rajkascher Versuch	15
Expositionsprobe	16
<u>Tests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien:</u>	16
Karenzprobe	17
Puls-Diät-Kontrolle	18
Thrombozytenabfall	18
Kollodiumtest	19
Leukopenischer Index	19
Cholesterinspiegelanstieg	20
<u>Weitere klinische Untersuchungsverfahren:</u>	20
Hautwiderstandsmessung	20
Inhalationstest	22
Antigen Pneumometrietest	25
Pricktest	27
Elektrophoresemethode	29
<u>Schleimhautproben:</u>	31
Conjunctivalprobe	31
Nasal- u. Inhalationsprobe	31

	Seite
Orale Probe	31
Urogenitale Probe	32
<u>In vitro Nachweis Methoden:</u>	32
Kollodiumtest	35
Indirekte Hämagglutination	35
Geldiffusionsverfahren	37
Immuno-Elektrophorese	39
CoombsTest	43
N-Zuwachsbestimmung	45
Elpho-Präcipitationsmethode	45
Thrombozytenagglutination	46
Trübungstest	47
Latex Fixationstest	47
Kombinierte Antitrypsinbestimmung	49
Abderhaldensche Abbaufementreaktion	50
Eosinophilie	50
Kolloidokrasische Krise (Widal'sche Krise)	51
Histaminspiegel	51
<u>Zahnärztliche Untersuchungsmethoden:</u>	53
Testung mit Mehrstoffprothesen	53
Testung mit galvanischen Feingoldüberzügen	53
Testung mit Feingold Folienüberzügen	54
Näpfentest	54
Metalltestungen	54
Expositions- oder Eliminationsversuch	54
Speicheltest	55
<u>Diskussion:</u>	56
Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	66

G e b r ä u c h l i c h e u n d n e u e r e a l l e r - g o l o g i s c h e U n t e r s u c h u n g s m e t h o - d e n .

Die zunehmende Bedeutung allergischer Erkrankungen für die praktische Medizin, insbesondere für die Sozial- und Arbeitsmedizin, hat in den letzten Jahren das allgemeine Interesse an der Diagnostik allergischer Erkrankungen wesentlich intensiviert. Der nüchterne Arzt dürfte seit je versucht haben, sinnfällige Zusammenhänge zwischen exogener Noxe und Hautentzündung durch bewußte Kontaktposition mit dem vermuteten Agens zu verifizieren. Die Voraussetzung für eine systematische Testdiagnostik war jedoch erst mit der Entwicklung der Dermatologie zum selbstständigen Zweig der Medizin gegeben. Zur Prüfung der allergischen Reaktion wurde vorallem das Hautorgan verwendet, eine Tatsache, die den Dermatologen zum praedestinierten Allergologen machte.

⁶⁸
Seitdem es 1873 BLACKLEY, einem englischen Homöopathen gelang, die ätiologische Bedeutung der Pollen für das Heufieber nachzuweisen, indem er diese in die skarifizierte Haut einrieb, haben Hautproben sowohl für die Diagnose allergischer Erkrankungen des Hautorgans selbst, als auch für die Diagnose bei erkrankten inneren Organen eine gewaltige Bedeutung erlangt.⁶⁹ JADASSOHN entwickelte 1894 die Lämpchenprobe und BLOCH ⁹⁶weitete sie 1928 zur Ekzemp⁸⁷probe aus. Im Jahre 1903 gab PIRQUET die Tuberculinprobe an und prägte den Begriff "Allergie". MENDEL und MANTOUX gaben 1908 den intracutanen Tuberculin⁶⁸test bekannt. 1917 wurde von WALKER der von BLACKLEY beschriebene Skrat⁶⁸ch-test zur Diagnose allergischer Erkrankungen empfohlen, da er weit weniger gefahr⁶⁸voll als der Intracutantest sein sollte. Später, besonders in den letzten Jahren, wurden eine Reihe neuer Verfahren und Methoden entwickelt, da

die Signifikanz der Hautproben nicht in allen Fällen als erwiesen angesehen wurde und zwar insbesondere, als man feststellte, daß verschiedene Organe des Körpers in verschiedener Weise sensibilisiert sein können. Hieraus ergab sich, daß ein verlässlicher Schluß nur aus dem Ergebnis der Prüfung des allergischen Organs selbst gezogen werden konnte, was wiederum die Entwicklung entsprechender Untersuchungsverfahren mit sich brachte.

Sinn und Zweck dieser Arbeit sollen sein, die Vielfalt der allergologischen Untersuchungsmöglichkeiten darzustellen und die Methoden aufzuzeigen, die heute dem Arzt zu Diagnose allergisch bedingter Erkrankungen zur Verfügung stehen. (EBRUSTER 1959, ¹⁰, HANSEN 1957, ²⁰)

Allgemeine Voruntersuchungsmethoden:

Die klinischen Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf eine Allergie sind mit den diagnostischen Verfahren bei der Untersuchung anderer Krankheiten der inneren Medizin identisch. So ist eine genaue Anamnese von größter Bedeutung. Die Erfahrung hat gezeigt, daß in manchen Familien allergische Manifestationen gehäuft auftreten. Man kann gewissermaßen von einer allergischen Disposition sprechen, welche bewirkt, daß mehrere Familienmitglieder von verschiedenen allergischen Krankheiten befallen werden. Bei der Beurteilung innerer Faktoren steht das Neuroendokrinsystem an erster Stelle. Gewichtszu- oder -abnahme, Haarausfall, Temperaturerhöhungen, Durchfall oder Obstipation, Hauttrockenheit, Blutdruckerhöhung und -erniedrigung sowie Menstruations- und klimakterische Störungen sind hierbei besonders zu berücksichtigen. Auch der Zustand des sympathischen und parasympathischen Systems verdient besondere Beachtung.

Größte Bedeutung bei der Untersuchung des Patienten kommt dem Auffinden von evtl. Fokalherden (Tonsillen, Zähne usw.) zu. Genaue Beobachtung gebührt auch dem Ernährungszustand des Patienten. Gastritis und Ulcera z.B. begünstigen infolge von Schleimhautläsionen die Resorption einzelner nicht abgebauter Substanzen von antigener Natur. Wichtig ist natürlich auch die Beurteilung äußerer Faktoren, wie Umwelteinwirkungen, Arbeitsverhältnisse, Lebensweise, etwaige Haustiere usw.. Manche Kliniken bedienen sich zur genauen Anamnese auch eines sogenannten allergologischen Fragebogens, der vorallem auf die Vererbung innerer disponierender Faktoren, auf die soziale Anamnese sowie die Umwelteinwirkungen eingeht.

Nach der genauen Anamnese ist die Physikalische Untersuchung mit Inspektion, Percussion, Palpation und Auskultation üblich, wobei der Inspektion die größte Bedeutung

zufallen dürfte. So sollen sich z.B. Gesichtsform, Hautfarbe und Blutfülle der Schleimhäute bei erwachsenen Astmatikern im Laufe der Zeit bedeutend verändern.

Besteht nun auf Grund der Anamnese und der klinischen Befunde der Verdacht auf eine allergische Ursache der Erkrankung, so stehen heute eine Reihe von in vivo und in vitro Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose zur Verfügung. (HANSEN 1957,²⁰ SPIER 1959/54,³⁵)

D i r e k t e H a u t p r o b e n .

Epicutantests:

Der Epicutantest ist seit etwa 1900 bekannt und als sein Initiator kann wohl L. JADASSOHN gelten, auf dessen Erkenntnissen aufbauend BLOCH⁶⁹ ab 1910 und COOKE⁷² (1916) den Epicutantest als experimentelles Hilfsmittel zur Erkennung einer "idiosynkratischen Umstimmung der Haut" auf breiter Basis anwandte. Die von BLOCH aufgestellte These: "Die Haut des Ekzematikers ist gegenüber der Einwirkung der ekzematogenen Reize sieben mal so empfindlich, wie die Haut des Gesunden" wird auch heute noch vertreten.

Während die Technik des Epicutantests sehr einfach ist, wirft seine Auswertung eine Reihe von Problemen auf.

Technik:

Leinenläppchen von etwa 1 x 1 cm Größe werden mit 1 bis 2 Tropfen der Substanzlösung getränkt, bzw. mit etwa linsengroßer Masse (Salbentest) bestrichen. Die Läppchen werden auf die möglichst erscheinungsfreie Rückenhaut aufgelegt, mit 2 x 2 cm großen Zellophanblättchen bedeckt und das Ganze mit einem möglichst reizlosen, aber gut haftenden Heftpflaster abgedeckt. Der permeationsfördernde "waserdichte" Abschluß sollte das Testläppchen allseitig um

einige Millimeter überragen, da nur so die Unterscheidung von evtl. anfallenden Pflasterreaktionen möglich ist.

Heute liefern die Firmen fertige Heftpflaster einschließlich des permeationsfördernden Cellophans, welche als besonders hautverträglich gelten.

Die Ablesung der Epicutanproben:

Es hat sich allgemein eingebürgert die Proben frühestens nach 24 Stunden und dann nochmals nach 48 Stunden abzulesen. Am besten wird nach 3 bis 10 Tagen erneut abgelesen.

Bewertung des Reak- tionsaus- falls:	Erythem	Oedem	Papeln	Juckr. Bläsch.	Signifi- canz.
(+)	(+)			+	selten verwertb. 48-72 Std.
+	++	(+)		+--+	Kontrolle mit Vors. verwertb.
++	++-+++	+--+	+--+(+)	+----	später oft Eros.
+++				+--+	"
++++		+--+	(+)	++bis(+)	toxisch bullöse Reaktion oftmehr hämorrh. nekr. als oedem- atos

(Bewertung der Epicutanprobe nach SCHÖNFELD)

Bewertung:

Schwierigkeiten bei der Bewertung der Testreaktion zeigen sich in der Unterscheidung der aufgetretenen Hauterscheinungen. So kann z.B. ein aufgetretenes Erythem allein durch das benutzte Pflaster bedingt und damit nicht Ausdruck

einer allergischen Reaktion sein. Solche Pflasterreizungen sind vom Allergologen i.a. sogar erwünscht, da sie gleichzeitig die Teststelle markieren. Nach BANDMANN ist das Pflastererythem jedoch leicht von allen anderen Erythemen zu unterscheiden, wenn man beachtet, daß das Pflastererythem

- 1) nur bei der ersten Abnahme auftritt,
- 2) so gut wie keine urtikariellen Komponente hat,
- 3) i.a. innerhalb 10 min nach Pflasterentfernung und in keinem Fall 24 Std. später noch zu beobachten ist.

Die Unterscheidung des allergischen - vom toxischen Testerythem gilt jedoch allgemein als schwieriger. Bei diesbezüglichen Unklarheiten sollte der Proband weitere 48 Std. beobachtet werden, wobei sich eine allergische Reaktion ziemlich regelmäßig verstärken soll, eine toxische Reaktion jedoch schwächer werden soll. Gegen eine Kontaktallergie sollen außerdem blasige Reaktionen sowie das Auftreten einer Schuppenkruste sprechen.

In Zweifelsfällen wird außerdem noch die Probeexcision aus einer "noch jungen" Testreaktion zur Klärung der Diagnose empfohlen. Bei einer Kontaktallergie ist hierbei mikroskopisch die basale Spongiose MIESCHERS⁸⁸ zu sehen.

Bei der Wahl des Testortes ist zu berücksichtigen, daß die Haut der Oberarmaußenseite, der Unterarminnenseite und die Haut des Rückens deutlich stärkere Reaktionen hervorrufen. Die Haut der Oberarminnenseite, der Unterarmstreckseite und des Bauches dagegen reagieren deutlich schwächer auf gleiche Epicutantestungen. Die Haut des Patienten sollte außerdem zum Zeitpunkt der Testung unbedingt erscheinungsfrei sein. (BANDMANN 1965,²)

Glycerinsalbentest:

Bei dieser Untersuchungsmethode wird das Antigen in H_2O gelöst und in verschiedenen Konzentrationen in Glycerinsalbe verrieben. Die Salbe wird auf die Haut gebracht und

gut abgeschlossen. Die Ablesung erfolgt ebenfalls nach 24 bzw. 48 Stunden.

Der Vorteil des Glycerinsalbentests soll sein, daß die Antigenlösung nicht austrocknet und außerdem exakter auf die bestrichene Hautfläche begrenzt bleibt.

Die Verwertbarkeit des Epicutantests:

Die Epicutanreaktion wird herangezogen:

1) Zur Erkennung einer individualcharakteristischen, aber mehr oder weniger stoffunspezifischen "Empfindlichkeit der Haut mit dem Ziel, den potentiellen oder gar konstitutionellen "Ekzematiker" vom "Nichtekzematiker" zu unterscheiden.

2) Zur Erkennung einer individual- und stoffspezifischen Ekzematikallergie.

Konkret ausgedrückt bedeutet das: Die Probe wird angewandt, wenn der Verdacht einer Allergie gegen Medikamente, Öle, Fruchtschalen, Pflanzenblätter, Honig usw. vorliegt.

Intracutantest:

Bei dieser Testmethode wird dem Patienten 0,02-0,05 ccm einer Lösung des zu prüfenden Antigens subepidermal gespritzt.

Positive Reaktion: Etwa linsengroße weißliche Quaddel mit rotem Hof.

Einteilung der Reaktionen:

1.Grad: Quaddel deutlich vergrößert, Erythemhof 1-2 cm

1.-3." : Quaddel größer als 1,5 cm mit Erythemhof von mehreren cm.

Die beste Quaddelbildung wurde an Rücken- und Brusthaut beobachtet.

Negative Reaktion:

Die durch Injektion hervorgerufene kleine Quaddel ist bereits nach 20 min. resorbiert, die Injektionsstelle ist reizlos.

Variante der Intracutantestung nach SCHWARZ:¹⁰⁰

Falls die Intracutanprobe (evtl. bei Medikamentenallergie) negativ bleibt, obwohl die Expositionsanamnese positiv ist, kann man der Testantigenlösung Eigenserum des Patienten hinzusetzen.

Technik:

Z.B. Sulfonamid - 0,9 % NaCl - 1:50 wird mit Eigenserum des Patienten verdünnt und zwar im Verhältnis 1:10. Das Gemisch wird eine Stunde bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann wie üblich 0,02 - 0,05 ccm injiziert.

Die Intracutantests können nicht nur zur Testung cutan vaskulär bedingter Dermatosen herangezogen werden, sondern auch zur Erkennung allergischer Erkrankungen der Organe, wie des Bronchialastmas, des Quinkeschen Ödems usw..

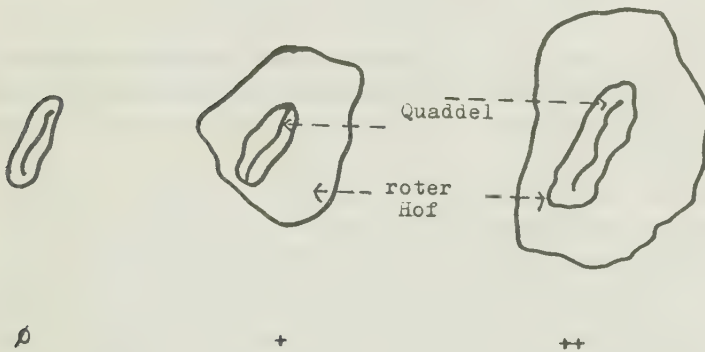
Dabei wird vorausgesetzt, daß das Corium in der Lage ist, genetisch hautfremde Antikörper bzw. Reagine zu speichern.

Skarifikationstest:

Die Haut des Patienten wird nach Abreibung mit Alkohol mit einer Impflanzette oberflächlich geritzt, ohne daß Blut austritt. Auf die verletzte Stelle wird ein Tropfen Antigenlösung gegeben (wobei verschiedene Lösungskonzentrationen angewandt werden können). Nach etwa 20 bis 30 Minuten bildet sich eine Reaktion meist in Form einer wulstartigen, bisweilen perlschnurartig segmentierten Quaddel. Bleibt die Wunde reizlos, so ist die Reaktion negativ, d.h. die aufgetropfte Testantigenlösung fand in dem Gewebe keinen reaktionsbereiten Antikörper vor.

Der Vorteil dieser Methode ist die relativ geringe Gefahrlösigkeit, von Nachteil dagegen ist ihre geringe Empfindlichkeit und eine oft durch den Eingriff auftretende Hautirritation.

Skarifikationsproben: (nach HANSEN)



Manche Verfasser (MORRISON ²⁴) ziehen den Skarifikationstest wegen der schon erwähnten Sicherheit gegen Testzwischenfälle vor. MORRISON beschreibt in diesem Zusammenhang ein Gerät, mit dem die Skarifikationen stets konstant und sehr schmerzlos gesetzt werden können. Bei diesem Skarifikationsmesser kann mittels einer Micrometerschraube die Stechtiefe der zwei Stahlzungen exakt eingestellt werden. Eine Erleichterung bringt dieser sogenannte "Microskrat-cher" besonders bei der Testung ängstlicher Kinder.

Ophthalmoreaktion:

Diese Reaktion wird als Testprüfung beim Menschen nur noch selten verwandt. (Im Tierversuch wird jedoch von der Methode gern Gebrauch gemacht!) Das Antigen wird dabei in den Conjunctivalsack eingebracht und zwar in Substratform oder in Lösung. Nach etwa 10 bis 15 min. treten starke Injektion der Conjunctivalgefäße sowie Tränen und Juckreiz auf. (Nach SPIER ist diese Reaktion jedoch für dermatologische Untersuchungen wertlos!)

Als Vorteil bei dieser Methode wäre die hochgradige Empfindlichkeit der Lidhaut zu nennen. Die Gefahr liegt jedoch in evtl. kosmetischer Entstellung und Fehldeutungen infolge fakultativ toxischer Reaktionen. (HANSEN 1957,²⁰, SPIER 1959,⁵⁴)

Dermo- und Neodermtest:

Die heute am häufigsten angewandten Epicutantestungen, deren Ergebnisse meist sehr aufschlußreich sind, bedürfen zu ihrer Durchführung meist nur einfacher Hilfsmittel. Ein großer Nachteil besteht nun jedoch darin, daß die bei Allergien häufig auftretenden Heftpflasterreizungen mitunter eine einwandfreie Beurteilung des Testes nicht zulassen.

1933 wurden von der Firma Lakemeier in Bonn zum ersten Male Versuche zur Vereinfachung des Verfahrens unternommen. Man stellte Testpflaster, sog. Bonnatests in Form einer Scheibe her. Auch amerikanische und französische Firmen bemühten sich in der Vervollkommnung der Testpflaster. Besonders der Franzose Huerre⁷⁹ konnte 1947 durch ein kleeblattförmiges Testpflaster, welches ein Maximum an Adhäsion besaß und gleichzeitig ein Minimum an Platz beanspruchte, zur Verbesserung wesentlich beitragen. Dieses Pflaster ist an seiner Innenseite mit einem impermeablen, reizlosen Zellulosehäutchen belegt. Die Klebmasse an der Peripherie ist die-

selbe, wie bei den üblichen Kautschuck-Zinkoxyd-Heftpflastern.

Obwohl sich bei diesem gebrauchsfertigen Testpflaster, welches "Dermotest" genannt wurde, das Zurechtschneiden erübrigte, waren bei der Durchführung auftretende Pflasterreizungen häufige Ursache von Irrtümern.

In Zusammenarbeit mit anderen Testlaboratorien gelang es HUERRE für den Dermotest eine terpentin-, harz- und kautschukfreie Klebemasse zu entwickeln. Diese neuen Testpflaster wurden "Neodermotest" bezeichnet.

Aus Epicutantestergebnissen, die von JAKOBS an der Hautklinik der städt. Krankenanstalten in Essen durchgeführt wurden, geht hervor, daß von etwa 600 Patienten etwa 100 auf Leuko-, Poro- und Polyplast mit Erythem, Ödem und sogar ausgesprochener Dermatitis reagierten. Bei Anwendung des Neodermotests wurden dagegen nur bei 21 Patienten Pflasterreizungen ausgelöst. Die Testungen konnten außerdem ohne weiteres abgelesen werden.

Zu bemerken ist hierbei noch, daß der "Neodermtest" im Gegensatz zum "Dermotest" schlechter haftet, besonders, wenn die Haut mit Salben vorbehandelt wurde. Es empfiehlt sich deswegen einen Tag vor Anlegen des Tests die Haut durch ein Kaliumpermanganatbad gründlich zu säubern. (JAKOBS 1953,²⁷)

Tuberculinproben:

Ihre früher wohl segensreichste Anwendung dürften die epi- und intracutanen Hauttests in den Tuberkulinproben gefunden haben. Sie ermöglichen nicht nur die Erkennung einer Erstinfektion im frühesten Stadium, sondern sind auch prophylaktisch von größtem Nutzen, da mit ihrer Hilfe das Gros der Infizierten erfaßt und einer rechtzeitigen Behandlung zugeführt werden kann.

Man kennt heute folgende Tuberculinproben:

1) Pirquetprobe: (Cutanprobe)

Die Volarseite des Unterarmes wird mit Alkohol gereinigt und an zwei Stellen im Abstand von etwa 7 cm Alttuberkulin aufgetropft. Mit dem von PIRQUET⁹⁶ angegebenen Impfbohrer, dessen platinstiftversehene Spitze vorher ausgeglüht werden muß, wird dann in der Mitte der Auftropfstellen eine Skarifikation gesetzt. Das etwa 5 x 5 mm große Infiltrat, welches sich nach 24 bis 48 Stunden bei positivem Ausfall bildet, wird als Pirquetpapier bezeichnet.

PETRUSCHKY⁹⁵ benutzte als Modifikation anstatt des Bohrers eine Impflanzette oder eine Injektionsnadel. Er zog damit zwei Impfstrieche und verstrich das Tuberkulin darüber.

2) Moro⁹⁰ Probe:

Bei diesem, auch Salbenprobe genannten Test, wird eine Tuberkulinsalbe eine Minute lang auf der Haut verrieben, (am besten über dem Sternum). Bei der heute oft verwandten Modifikation der Salbenprobe (dem Patch-Test), der sog. "Pflasterprobe", wird ein etwa hanfkorngroßes Stück Tuberkulinsalbe mit Leukoplast auf die Haut geklebt. Das Pflaster wird nach 24 Stunden entfernt, die Kontrolle erfolgt etwa 2 bis 3 Tage danach. Bei positivem Ausfall kann man dabei eine Anzahl roter Knötchen bemerken, einer Follikulitis ähnlich. Bei starker Reaktion wurden auch kleine Pusteln festgestellt.

3) Mendel - Mantoux - Escherich Probe:⁸⁷

Die Intracutane Mantoux- und die subcutane Escherichprobe sind weitere wichtige Tuberkulintests. Dabei werden Tuberkulinverdünnungen intra- bzw. subcutan verabreicht. (1:10000 = 0,01 mg Alt Tuberkulin pro 0,1 ccm = 1 Tuberk. Einheit bis 1:100 und 1:10 = 10 mg / 0,1 ccm). Ist die Reaktion positiv, so kann eine Ödem- und Infiltratbildung von

mindestens 1 ccm Durchmesser festgestellt werden. Die Reaktion muß mindestens 3 Tage anhalten. Diese Probe wird besonders bei negativem Ausfall der anderen Proben angewandt. (KUNDRATITZ 1957,²⁹, SCHÖNFELD 1959,⁴⁹)

I n d i r e k t e H a u t p r o b e n :

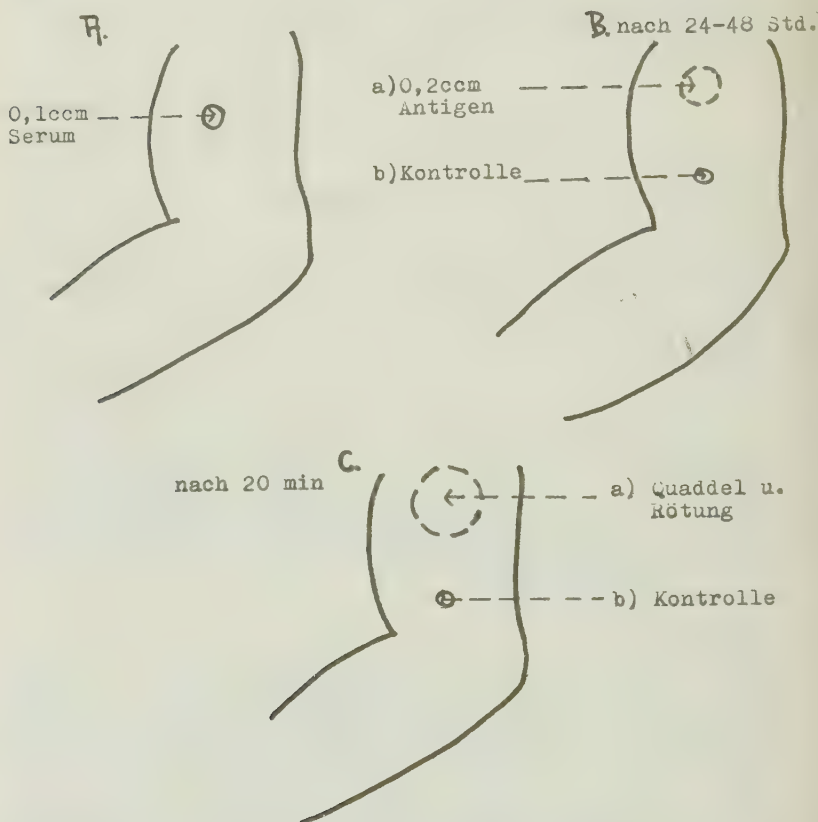
Verfahren nach PRAUSNITZ - KÜSTNER:

Passive Übertragung antikörperhaltigen Patientensерums in die Haut einer Normalperson bewirkt "passive Sensibilisierung" derart, daß bei späterer Applikation des Antigens eine positive Antigen-Antikörperreaktion auftritt. Das Charakteristikum der P.-K. Reaktion ist, die urtikarielle Frühreaktion, der zwar in bestimmten Fällen eine Spätreaktion folgen kann, die jedoch i.a. nicht in Betracht gezogen wird. Die P.K. Reaktion kann sowohl bei spontanen Allergien, wie auch bei Serumkrankheiten, bei Arzneimittel-, bes. bei Antibiotikaallergien in künstl. Sensibilisierungen Anwendung finden.

Methode:

Einer Versuchsperson wird Serum einer z.B. gegen Fischeiweiß allergischen Person intracutan injeziert. Man injiziert 0,1 ccm mehrmals an benachbarten Stellen des Oberarmes und des Rückens. - Nach 48 Stunden werden bei der Versuchsperson mit Antigen Intracutanproben gemacht (0,05-0,2 ccm Fischeiweißlösung) vergleichsweise an vorbehandelter und nicht vorbehandelter Stelle.

Schematische Darstellung der Technik der PRAUSNITZ-KÜSTNER Reaktion: (nach Tuft)



- A) Intracutane Injektion von 0,1 ccm Patientenserum in die Haut einer gesunden, nichtallergischen Person.
- B) Nach 24 bis 48 Stunden Injektion von 0,05 - 0,2 ccm spezifisches Antigen in die vorbereitete Hautstelle (a) und zur Kontrolle in eine nicht vorbereitete Hautstelle (b).
- c) Nach 10 bis 20 min. tritt bei a eine Reaktion - Quaddel und Rötung - auf, bei b nicht.

Modifikationen durch Fernauslösung:

- 1) Perorale Applikation (nach Walzer)
- 2) Pulmonale Applikation mit Aerosol Antigeninhalation (0,01 ccm einer 1:10 Antigenverdünnung nach HANSEN-SCHLEINZER)⁹⁹
- 3) Verfahren nach Urbach Königstein:¹⁰⁴

Auf die mit Allergenen intra- oder epicutan vorgetestete Hautstelle wird ein Kantharidenpflaster geklebt. Nach der Entwicklung einer Blase werden 0,05 ccm des Inhalts einem nichtallergischen Probanden intracutan injiziert. Nach etwa 24 bis 40 Stunden erfolgt die intracutane Applikation des spezifischen Allergens in die vorbereitete Stelle. Die erst nach 12 - 24 Stunden auftretende Spätreaktion wird mit der Kontrollreaktion an unvorbereiteter Hautstelle verglichen.

Aktuelle diagnostische Bedeutung hat die PK-Reaktion dann, wenn sehr gefährliche und hochaktive Allergene getestet werden sollen, die bei dem hochsensibilisierten Patienten schon in geringer Konzentration einen Schock auszulösen vermögen. Bei Anwendung der PRAUSNITZ-KÜSTNER Reaktion besteht jedoch keine Schockgefahr; unbeabsichtigte sowie schädliche Nebenwirkungen wurden in der Literatur nicht beschrieben. (SPIER 1959,⁵⁴, HANSEN 1957,²⁰)

Lehner - Rajkascher Versuch:

Als Modifikation der PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHEN Reaktion ist noch der Kaninchenohrversuch nach LEHNER und RAJKA⁸³ zu nennen. Anwendung findet dieser Test insbesondere dann, wenn das Antigen auf Grund seiner toxischen Eigenschaften beim Menschen nicht angewandt werden kann. (Besonders bei Kontakt- und Arzneimittelallergien).

Das Patientenserum wird intracutan einem Kaninchenohr injiziert und so eine Quaddel erzeugt. Die Quaddel wird skarifiziert und mittels Gaze und Leukoplast auf die Haut aufgebracht.

⁸²
LEHMANN dagegen empfiehlt die Injektion von Gesamtserum, Ultrafiltrat und Eiweißrückstand am Bauch verschiedener Meerschweinchen. Das Allergen wird dann 24 Stunden später intracutan am Rücken gegeben. (SCHMIDT 1957,⁴⁷)

Expositionsprobe:

⁹⁹
Bei dieser Methode (nach SCHLEINZER) wird eine exakt dosierte Antigenmenge durch Inhalation eines Aerosols des Allergenextraktes so zugeführt, daß, sobald allererste Schocksymptome auftreten, die "Exposition" abgebrochen werden kann. Der allergische Schock wird also zwar als Test benutzt, die Vollentfaltung und Gefahr jedoch vermieden. Zur Diagnose wird die O_2 - Sättigung des arteriellen Blutes beobachtet: als erste Stoffwechseländerung (kurvenmäßige Registrierung ist möglich) tritt vor subjektiver Krankungswirkung eine Verminderung der O_2 Sättigung des arteriellen Blutes von 96 % auf ca. 75 % und niedriger ein. Natürlich ist die Abbrechung der Allergeninhalation bei Beobachtung des Absinkens der O_2 Sättigung erforderlich.

Modifikationen:

- ⁷⁰
1. Ten CATE und ORIE beurteilen eine Verminderung der Vitalkapazität um 10 % als positiv.
- ¹¹⁰
2. Nach WYSS und HADORN: Messung des Strömungswiderstandes der Luft bei Expirationsstoß.

Untersuchungsverfahren bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie:

Es ist heute noch sehr umstritten, ob eine ekzematöse Sensibilisierung auf Nahrungsmittel überhaupt möglich ist.

Auch konnten in der Literatur bisher keine positiven Lappchenproben mit Nahrungsmitteln mitgeteilt werden. Trotzdem führen einzelne Autoren bestimmte Ekzem Typen immer wieder auf nutritive Allergien zurück. Als Methoden zum Nachweis einer Nahrungsmittelallergie wurden der Coca Pulstest, der thrombopenische Index sowie der Kolloidum Mikropräzipitationstest angegeben.

ROWE arbeitete in den zwanziger Jahren zum ersten Male Eliminationsdiäten bei den verschiedenen allergischen Krankheiten aus. Auch FLOOD und PERRY⁷³ führten, besonders bei numulären Handekzemen eine strikte Eliminationsdiät durch. Dabei wurde am ersten Tag nur Wasser verabreicht sowie ein Löffel Ricinusöl. Hierauf setzte man alle 1-3 Tage neue Nahrungsmittel hinzu, wobei genau beobachtet wurde, ob sich neue Bläschen bildeten.

Bei 1946 und 1947 durchgeführten Versuchen wurden starke Bläscheneruptionen nach Milch, Eiern, Weißbrot, Tomaten, Käse, Schweinefleisch, Schokolade, Thunfisch und einigen Obstsorten festgestellt. Andere Autoren (WINSTON und SUTTON 1943,¹⁰⁹ LIVINGOOD 1949,⁸⁵ SULZBERGER¹⁰²) hielten diese Methode jedoch für zu umständlich und zeitraubend, als daß sie als Routinemethode in Frage käme. (STORCK 1962,⁵⁸)

Karenzprobe:

Die Karenzprobe mit dem pathogenen Antigen gehört in der Klinik allergischer Erkrankungen zum unentbehrlichen diagnostischen Rüstzeug. Karenz bedeutet in diesem Fall nicht nur Entfernung des Allergens aus der Nahrung, (wie bei der Eliminationsdiät) sondern ebenso die evtl. Entfernung des Allergens aus der Umgebung des Patienten und zwar in dem Maße, daß nachher das allergische Symptom ausbleibt. (HANSEN 1957,²⁰)

Die Karenzprobe ist als erfolgreich zu bezeichnen, und diagnostisch zu verwerten, wenn die klinischen Symptome

nach strikter Vermeidung des pathogenen Allergens nicht mehr nachweisbar sind und der Patient keine Beschwerden mehr hat.

Folgende Faktoren sind dabei zu berücksichtigen:

- 1) Die Karenz muß vollständig sein, z.B. muß eine milchfreie Kost das Verbot von Brötchen miteinschließen.
- 2) Die Karenz muß lange genug durchgeführt werden. - Insbesondere deshalb, weil eine Antigen-Antikörperreaktion nur bei genügendem Vorhandensein reaktionsfähiger Antikörper positiv ausfallen kann, muß der Einschaltung der Karenz für die Antigenanalyse besondere Bedeutung beigemessen werden. (WERNER 1957,⁶⁴)

Puls-Diät-Kontrolle:

Nach der von COCA angegebenen Methode soll ein Anstieg des Ruhepulses um mehr als 16 Schläge pro Minute nach vorheriger Belastung (perorale Zufuhr) mit einem Nahrungsmittel für die Identität des auslösenden Antigens mit dem pulsaktiven Nahrungsmittel sprechen. (STORCK 1957,⁵⁶). Die Untersuchung erfolgt mit viermaliger Pulszählung: Vor dem Essen, eine halbe Stunde, eine Stunde und 1 1/2 Stunden nach dem Essen. COCA erweiterte seine Methode auch auf die Diagnostik hautallergischer Zustände. (COCA 1943,⁵). Nach anderen Autoren (HANSEN) konnte die Methode jedoch bei Anwendung bei hochgradigen Allergikern, deren auslösendes Antigen bekannt war, nicht überzeugen.

Trombozytenabfall:

Blutungen, die besonders im Anschluß an Arzneimittelallergien auftraten, sowie die verminderte Gerinnbarkeit des Blutes beim allergischen Zustand, lenkten die Aufmerksamkeit auf die Untersuchung der Trombozyten. So wurde eine bedeutende Verminderung der Trombozytenzahl nach Applikation des Allergens festgestellt.

Zur Bestimmung wird 60 bis 90 Minuten nach der mit dem Allergen erfolgten Exposition die Thrombozytenzahl gemessen. Dabei soll ein Abfall von mindestens 30 % charakteristisch für das Vorliegen eines allergischen Zustandes sein. Diese Verminderung soll mit nutritiven Allergenen, sowie mit Bakterien- und Arzneimittelallergenen in gleicher Weise ausgelöst werden können. Es ist hierbei jedoch mit spontanen Schwankungen zu rechnen. Z.B. ist eine physiologische Nachmittagserhöhung und eine praemenstruelle Verminderung zu beachten. (STORCK 1955,⁵⁷)

STORCK und HOIGNE benutzten diesen Test sowohl für die Diagnose von Nahrungsmittelallergien als auch zur Diagnose von Arzneimittelallergien. Obwohl seine Significanz nicht als unbedingt gesichert gilt, wird er doch für spezifischer als der Leukopenische Index gehalten. (STORCK 1962,⁵⁸)

Kolloidiumtest:

Der Kolloidiumtest gilt als weitere Methode zur Diagnose nahrungsmittelbedingter Reaktionen. Bei einer Untersuchungsreihe von 422 Probanden mit nutritiv bedingten Ekzemen wurden in 34 % positive Reaktionsausfälle gefunden. In 61 % zeigte die Eliminationsdiät therapeutisch gute Resultate. (STORCK 1962,⁵⁸) (Näheres dazu unter "in vitro-Untersuchungen")

Leukopenischer Index:

Bei diesem Verfahren wird ein Leukozytenabfall von mehr als 22 % nach meist peroraler Zufuhr der als Allergen verdächtigen Substanz als beweisend für das Vorliegen einer Allergie angesehen. Dieses Verfahren ist in Amerika von VAUGHAN und in Deutschland besonders von ROST und seiner Schule für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie angewandt worden. (SCHOOG 1950,⁵⁰)

Besonders unter Hinweis auf das häufige Versagen von Hauttests, wird der Leukotest in Verbindung mit Suchkost und Eliminationsdiät zur Diagnose allergischer Zustände herangezogen und soll sich nach den Erfahrungen mancher Autoren in ihrer Praxis recht gut bewährt haben (de VILBIS 1955,⁶³). Andere Autoren jedoch haben sowohl principielle als rein methodische Bedenken gegen die Anwendung des leukopenischen Index erhoben. (SPIER 1959,⁵⁴)

Cholesterinspiegelanstieg:

Mit dem Cholesterinspiegelanstieg haben F. und R. LABORIE eine Methode angegeben, nach der jeweils vor der Aufnahme des verdächtigen Nahrungsmittels, sowie vier mal halbstündig nach Aufnahme der Cholesterinspiegel im Blut gemessen wird. Ein Anstieg desselben um $\frac{1}{3}$ des Ausgangswertes wird hierbei als beweisend für das Vorhandensein einer Allergie gegen das betreffende Nahrungsmittel angesehen. Der Cholesterinspiegel erhöhte sich bei Versuchen außerdem bei urticariellen Erscheinungen, bei Astmaanfällen und während einer Migräne. Auch bei penicillinallergischen Kranken konnte in 50 % der Fälle eine Erhöhung beobachtet werden. (FORNET 1938,¹¹)

Weitere klinische Untersuchungsverfahren:

Hautwiderstandsmessung:

Diese von HALTER und WIESE entwickelte Methode fußt auf den Erkenntnissen, daß einmal im Allergiegesehehen dem neurovegetativen System eine entscheidende Bedeutung zufällt und zum anderen, daß im Verhalten des elektrischen Hautwiderstandes ein von Überlagerungen weitgehend freier Indikator für Veränderungen der vegetativen Tonuslage gegeben sei. Die Auffassungen über die Bedeutung des Nervensystems beim Entstehen einer Allergie differieren heute

nur mehr im Quantitativen. Nach KALBFLEISCH steht "die Tätigkeit des Nervensystems bei allergischen Reaktionen immer und unter allen Umständen am Anfang des Geschehens". Andere Autoren begnügen sich damit, das Nervensystem als "irgendwie beteiligt" zu bezeichnen.

Methodik:

Zunächst wird an mehreren Tagen der sog. "Leerwert" ermittelt, d.h. der festzustellende Meßwert, der bestimmt wird, ohne daß dem Patienten vorher ein Teststoff zugeführt wurde. Darauf wird pro Tag je ein Teststoff gegeben und die ermittelten Ergebnisse mit dem "Leerwert" verglichen. Eine Erhöhung im Vergleich zum "Leerwert" bedeutet eine Verschiebung der neurovegetativen Verhältnisse in sympatiktoter Richtung. (Eine Erniedrigung dementsprechend eine Verschiebung in vagototer Richtung.) Als Meßapparatur wurde ein Spiegelgalvanometer mit einer Stromquelle von 2 Volt Spannung und gefederten Neusilberelektroden benutzt. Die Elektroden müssen mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet und so aufgesetzt werden, daß die positive Elektrode stets außen (von der Medianlinie des Körpers aus gesehen) und die negative Elektrode stets innen liegt.

Bei 1031 Nahrungsmitteltesten wurde beobachtet:
(nach HALTER).

Sympathikol. Reaktion		Vagotone Reaktion		keine Änderung der Tonus- lage
mit.klin. Reaktion	ohne klin. Reaktion	mit klin. Reaktion	ohne klin. Reaktion	
22mal (2,14)	311 mal (30,2%)	0 mal (0 %)	612 mal (59,2%)	86 mal (8,46 %)

Die Messung erfolgt an je 5 symmetrisch gelegenen Dermatomen der rechten und linken Körperseite. Es darf außerdem nur auf gesunder Haut gemessen werden. Die Vorbereitung des Patienten zielt darauf hin, störende psychische Einflüsse weitgehend auszuschalten und einen vegetativen Ruhetonus herzustellen, da sonst das Meßbild sehr rasch verändert werden kann. Auch soll der Patient mehrere Tage vor den Messungen möglichst medikamentenfrei gehalten werden, wobei jedoch die in der Dermatologie üblichen äußeren Behandlungsmaßnahmen nicht stören sollen.

Die Auswertung der Messung erfolgt so, daß aus den Messungen jedes Segments der Mittelwert gezogen wird, aus den Segmentmittelwerten jeder Seite erneut der Mittelwert und schließlich der Mittelwert aus diesen beiden berechnet wird.

Die Kontrolle durch Beobachtung des klinischen Verlaufs ließ es den Vertretern dieser Methode für richtig erscheinen eine nach Zufuhr des Teststoffes auftretende Verschiebung des Hautwiderstandes in sympathikotoner Richtung als Ausdruck für den Allergencharakter des Teststoffes zu werten, eine Verschiebung in parasympathikotoner Richtung dagegen als dessen Ausschluß.

Die Methode wird zur Verwendung bei medikamentösen- und bei Nahrungsmittelallergien empfohlen und soll infolge ihrer Einfachheit auch ambulant verwertbar sein. (HALTER 1955,¹⁹⁾

Inhalationstest für Allergene:

Die Sensibilitätsbestimmung eines Patienten gegenüber Allergenen wird, wie bereits erwähnt, vielfach mittels Hautproben durchgeführt. Vielen Untersuchern erschienen die Resultate dieser Hautproben jedoch unzuverlässig. Einer der Hauptgründe dafür ist die Tatsache, daß verschiedene Organe des Körpers in verschiedener Weise sensibilisiert sein können. So kann z.B. die Nasenschleimhaut eines Pa-

tienten gegen bestimmte Pollen empfindlich sein, während seine Bronchien auf Hausstaub reagieren. HERXHEIMER vertrat nun die Auffassung, daß die Haut des Kranken nicht unbedingt gegen die gleichen Substanzen allergisch reagiert, wie z.B. die Bronchien.

Hieraus ergab sich die Forderung nach der Prüfung des allergischen Organs selbst. Beim Astma bronchiale z.B. kann die Bronchialschleimhaut durch Einatmung mit feinstverteiltem Allergen in Berührung gebracht werden. Solche Inhalationsproben sind von verschiedenen Seiten ausgeführt worden (PEIPERS 1931,⁹³ URBACH 1946,¹⁰⁴ LOWELL 1948,⁸⁶ COLLEDAHL 1952,⁷¹ ten CATE 1954,⁷⁰ sowie HERXHEIMER und Mitarbeiter 1949 bis 1952). Alle benutzten Systeme und Apparaturen verfolgten den gleichen Zweck. Das System von HERXHEIMER jedoch erscheint als das bestentwickelte.

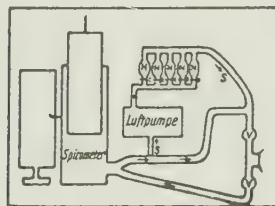


Abb. 1

- S = Nebenschluß zum Einatmungsschlauch
enthaltend Kompressionspumpe
und Verneblerbatterie
N = Vernebler
V = Atmungsventile für Ein- und
Ausatmung

Benediktspirometer nach HERXHEIMER

Das System besteht aus einem gewöhnlichen Benedict Spirometer, das die Bewegungen der Atemluft auf einer rotierenden Trommel aufzeichnet. Man kann die Trommel auf verschiedene Geschwindigkeiten einstellen, um die Atemluftkurve, wenn nötig, bei größerer Laufgeschwindigkeit aufzuzeichnen, und so genau zu verfolgen. Die Sauerstoffzufuhr erfolgt durch ein Rotameter, welches die genaue Zufuhr des vom Patienten verbrauchten O_2 ermöglicht. Dadurch wird das Niveau der Spirometerkurve horizontal gehalten, ein Umstand, der die Auswertung der Kurve erleichtert.

Von dem Einatmungsschlauch, der zur Versuchsperson führt, geht eine Nebenleitung zu einer Kompressionspumpe. Durch diese Leitung saugt die Pumpe Luft ein, komprimiert sie und presst sie durch eine parallele Batterie von Verneblern, von denen einer geöffnet ist und die Preßluft einläßt. Das nun in dem Vernebler gebildete Aerosol fließt durch einen Schlauch in den Haupteinatmungsschlauch zurück. Seine Einmündungsstelle liegt dicht bei der Versuchsperson, die das Aerosol mit der Einatemungsluft einatmet. Mit Hilfe dieser Anordnung kann man Allergenextrakte verschiedener Natur, sowie bronchialerweiternde und verengende Substanzen in Aerosolform einatmen lassen, sowie ihre Einwirkung auf die Vitalkapazität und die Ein- und Ausatemungsgeschwindigkeit genau registrieren.

Die Apparatur eignet sich in erster Linie zu diagnostischen Zwecken. So kann z.B. ein Patient, dessen Astma im Verdacht steht durch Pferdehaare hervorgerufen zu sein, diesen Verdacht durch Einatmung des entsprechenden Extraktes bestätigt bekommen oder von ihm freigesprochen werden. Die Apparatur eignet sich jedoch auch zum Studium der Mechanik des Astmaanfalles, sowie zur Hyposensibilisierung. (HERXHEIMER 1955,²⁴)

Antigen Pneumometrietest:

Mit dem Antigen Pneumometrie Test wurde von FUCHS und Mitarbeitern eine, nach ihrer Meinung, praktische und technisch einwandfreie Methode angegeben, die mit Hilfe der Pneumometrie nach WYSS und HADORN¹¹⁰ die Erkennung des aktuellen Antigens durch "stufenweise Reproduktion des klinischen Syndroms" ermöglicht. Nach der Beobachtung von VOLHARD,¹⁰⁶ daß sich durch Prüfung des Expirationsstoßes Astma, Emphysem und astmoide Zustände diagnostizieren lassen, wurden viele Geräte zur Messung des Strömungswiderstandes der Luft beim Expirationsstoß entwickelt. Man kann ja aus dieser Atemgröße die Stärke des Bronchialwiderstandes ablesen.

In dem Pneumometer nach WYSS und HADORN wird die Strömungsgeschwindigkeit der Luft durch Messung des Differenzdruckes vor und hinter einer Staubblende in einem Blasrohr in Liter pro Sek. gemessen. Das Gerät ist entsprechend geeicht, bei schonendster und eben noch wirksamer Antigeninhalation kurzfristige Änderungen des Bronchialwiderstandes auch vor Auftreten klinisch erfaßbarer astmatischer Zustände sicher anzugeben. Die Gefahr einer anaphylaktischen Allgemeinreaktion ist wesentlich gemindert, da sich mit dem Pneumometer schon geringfügige Änderungen des Bronchialwiderstandes schnell und sicher registrieren lassen. Eingeschränkt wird sie weiter dadurch, daß die Größe der ersten inhalativen Belastungsdosis in jedem einzelnen Fall in Anlehnung an den vorher durch Hauttitration zu bestimmenden Grenzwert der kutanen Reizschwelle festgelegt wird.



NaCl 0,9%

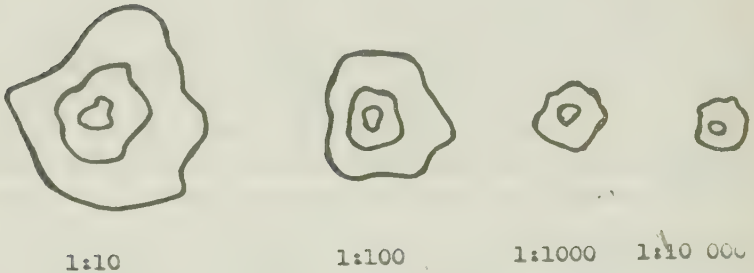


Histamin 1:10 000

Abbildg.: "Hauttitration (schemat.)

mit Mehlextrakt in steigenden Verdünnung.(i.c.)

Zur Prüfung der relat.Hautreagibilität (u.Ver-
gleich) 0,9 % NaCl und Histamin 1:10000



Nach Ermittlung dieser Hautschwelle, welche als Maßstab für die erste als Inhalat zu verabfolgende Antigenextraktkonzentration notwendig ist, werden die Ausgangswerte am Pneumometer festgelegt. Meist genügt es den Atemstoß mehrmals im Verlauf einer halben Stunde zu messen und damit die Ausgangslage zu gewinnen, ohne die der Test nicht durchführbar ist. Die Atemstoßmessung wurde von FUCHS im astmafreien Intervall durchgeführt, außerdem durften am Untersuchungstag keine Medikamente verabfolgt werden.

Nach Ermittlung des Ausgangswertes am Pneumometer inhaliert der Patient als sog. Vor- oder Leertest 1 ccm einer physiologischen NaCl Lösung als Aerosol, wobei die Inhalation selten eine Wirkung auf den Pneumometerwert haben soll. Bei

der "belastenden" Inhalation erhält der Patient ohne Kenntnis des Inhalats 0,5 bis maximal 1 ccm Antigenlösung als Aerosol.

Bei dieser A.P. Testung kann es nach FUCHS im positiven Fall im allgemeinen zu einem klinisch nicht faßbaren Bronchospasmus kommen, der sich nur in den abfallenden Pneumometerwerten ausdrückt und als Auswirkung einer spezifischen Antigen-Antikörperreaktion am Schockorgan gedeutet werden muß. Diese Auswirkung sei oft unmittelbar nach der Inhalation im Pneumometer feststellbar und erreiche ihren Höhepunkt in den ersten 12 Minuten nach Beginn der Inhalation. Ernste Komplikationen sollen nicht vorgekommen sein. Als positive Reaktion wurde ein Abfall der Pneumometerwerte von 10 % und mehr unter die Ausgangslage gewertet. Als ausreichende Antigeninhalatkonzentration galt eine Extraktkonzentration, die mindestens um eine Zehner- oder Hunderterpotenz über der Extraktkonzentration lag, die bei der Intracutantestung eine mittelstarke spezifische Hautreaktion hervorgerufen hatte.

Die Exposition gegenüber dem Inhalationsantigen mit nachfolgendem allergischen Bronchospasmus, der klinisch meist nur latent, jedoch im Pneumometer erfaßbar sei, erlaube die ätiologische Diagnose. (FUCHS 1957,¹²)

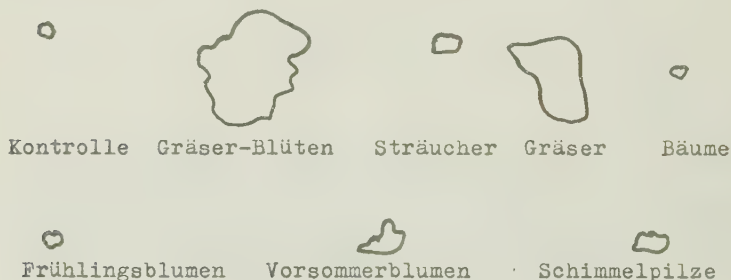
Pricktest:

Während sich in unseren Ländern der Scratchtest bis in die jüngste Zeit behauptete, setzte sich in den anglo-amerikanischen Ländern seit etwa 1950 immer mehr ein neues Verfahren durch, nämlich der Pricktest. - Im Gefolge von Allergiproben, besonders nach intracutanen Applikationen und zwar bei jugendlichen Patienten wurden schwere Allgemeinreaktionen, teilweise sogar mit letalem Ausgang beobachtet. (HARRIS, SHURE, HERXHEIMER und Mitarbeiter.) Als Folge der ständigen Bemühungen die Testmethoden zu verbessern sowie das Gefahrenmoment für den Patienten herabzusetzen, wurde der Pricktest entwickelt.

Der Pricktest ist ein kombinierter Scratch- und Intracutan-
test. Diese Methode ergibt bei positivem Ausfall gegenüber
der Scratchmethode genauere und bessere differenzierbare
Resultate, ist spezifischer und für den Patienten ungefähr-
licher. (HERXHEIMER 1955,²⁴)

Technik:

Man sticht durch einen Tropfen Antigenlösung, der auf die
Haut aufgebracht wurde, in die obere Cutis ein. Dabei
wird die Breitseite der Impfnadel unter leichten Druck pa-
rallel zur Haut aufgelegt, langsam etwas zurückgezogen und
dann rasch vorgestoßen, so daß die Spitze der Nadel in die
Haut eindringt. Hierauf wird die Nadel angehoben, gesenkt
und in streichender Art entfernt. Da fast keine Schmerz-
empfindung entsteht, kann die Methode auch gut bei Kindern
angewandt werden. Die Reaktionen sind deutlich und genau
differenzierbar. Die aufgebrauchten Lösungen werden nach
5 Minuten entfernt, das Ergebnis kann nach 20 Minuten abge-
lesen werden. Die Auswertung entspricht dem üblichen inter-
nationalen Schema.



-	Nullreaktion:	Keine Quaddel, kein Erythem
+ -	Reaktion :	keine oder nur sehr kl. Quaddel Erythem nicht über 3 mm
+	Reaktion :	Quaddel unter 3 mm, Erythem nicht über 5 mm
++	Reaktion :	Quaddel 3 mm mit Erythem
+++	Reaktion :	Quaddel bis 5 mm mit Erythem
++++	Reaktion :	Jede stärkere Reaktion

Nach EBRUSTER wurden erst +++ Reaktionen als allergische Reaktionen betrachtet.

Die Teststellen sind dieselben wie beim Scratchtest:
Volarseite der Unterarme, Rücken, Brust, Bauch.

In einer Sitzung soll die Testung von bis zu 20 Antigenen möglich sein. Falschreaktionen können auftreten nach vorheriger Desinfektion der Haut mit Benzin, Alkohol usw., nach vorangegangener Medikation von Cortison und Antihistaminpräparaten oder bei herabgesetzter Reaktionsfähigkeit der Haut beim alternden Menschen. (EBRUSTER 1959,¹⁰⁾

Elektrophoresemethode: (Mediaphorese)

Diese Methode, bei der das Allergen mittels Jontophorese in die Haut eingebracht werden muß, gilt zwar als ziemlich umständlich, jedoch auch als sehr spezifisch. Die entscheidende Bedeutung, welche das vegetative Nervensystem für die Gestaltung der normalen und der pathologischen somatischen Abwehr- und Einschaltungsreaktionen hat, ist theoretisch schon länger klargestellt. ACKERMANN hat bereits 1936 ein Verfahren zur Prüfung der sympathischen- und parasymphatischen Tonuslage angegeben und seither hat diese Methode nicht nur in der Dermatologie, sondern auch in der Endokrinologie, der Pädiatrie sowie der Gynäkologie ihren Platz gefunden.

Das Verfahren basiert auf den Modifikationen der GOER-HECHT⁷⁴-schen pharmakodynamischen Reizproben. Die Elektrophorese hat den Vorteil, daß quantitative Abstufungen auf einfachste Weise durch Variation der Stromstärke erreicht werden können.

Princip:

Man benötigt einen Galvanisierapparat mit einer indifferenten Handelektrode und einer differenten Elektrode in Form einer ca. 1 qcm großen Bleiplatte. Die Lösung, welche man

bei der Prüfung verwendet, wird auf ein 15 zu 10 mm großes Stück einer 12 schichtigen, hydrophilen Gaze gegeben und unter die differente Elektrode gebracht.

Bei Verwendung von Leitungswasser erzeugt der galvanische Strom unter der Anode ein geringes Erythem, unter der Kathode entsteht eine scharf begrenzte Hyperämie mit leichter Schwellung. Adrenalin dagegen erzeugt unter der Anode den bekannten Anämieeffekt mit Gänsehautbildung. Adrenalin unter der Kathode erzeugt eine Hyperämie (wie Leitungswasser) jedoch nur beim Gesunden. Bei Hautkranken läßt sich jedoch in einem Großteil der Fälle der Anämieeffekt feststellen.

Z.B.:

Probe I : 1 prom. Adrenalin unter der Anode bei $\frac{1}{6}$ mA/qcm während $\frac{1}{2}$ min.

Probe II: 1 prom. Adrenalin unter der Kathode bei $\frac{2}{3}$ mA/qcm während 2 min.

Bei Patienten, die an Urticaria erkrankt waren, konnte man in $\frac{4}{5}$ der Fälle feststellen:

Probe I : Anämie

Probe II: Erythem (bei Prüfung der Vorderarmstreckseite).

Eine besonders stark ausgeprägte Sympathikotonie soll man bei Ekzem- und Neurodermitisfällen antreffen können.

Die von ACKERMANN angegebene Mediaphoresemethode wird heute in der Weise modifiziert, daß man das Allergen mittels Jontophorese in die Haut einbringt. Die Methode gilt als sehr spezifisch. Die Ablesung dabei erfolgt wie bei der Epicutantestung. (ACKERMANN 1936,¹⁾)

S c h l e i m h a u t p r o b e n :

Conjunctivalprobe:

Die Applikation des verdächtigen Allergens erfolgt in die Augenbindehaut, besonders dann, wenn die anderen Hautproben negativ waren. Beim Menschen wird diese Methode, außer vielleicht bei Heuschnupfen, seltener angewandt. Ist die Reaktion positiv, so entsteht innerhalb von etwa 30 min. eine hyperämische - ödematöse Entzündung, die gleichzeitig brennt oder juckt. Es wird empfohlen, dann die Pollenkörnchen abzuwaschen und 1-2 Tr. Adrenalin ins Auge zu geben. Im allgemeinen ist die Conjunctiva weniger empfindlich als die Haut. Es müssen deswegen 10 bis 100 mal stärkere Allergenlösungen angewandt werden.

Nasal- und Inhalationsprobe:

Hierbei läßt man Allergenstaub einträufeln oder aufschnupfen, wobei im positiven Fall Niesreiz, Brennen, Jucken und Nasenfluß einsetzen. Manchmal wird dazu auch ein Stiltupfer verwandt. Bei allergischer Rhinitis und bei Heufieber soll die Nasalprobe viel empfindlicher als die Hautprobe sein. Auch die intranasale Histaminprobe soll bei allergischer Rhinitis sehr ausgeprägt sein. (MELON 1958,³⁴)

Orale Probe:

Auf Berührung mit der Allergenlösung soll hierbei die Mundschleimhaut anschwellen (Anwendung besonders bei Nahrungsmittelallergien von Kindern. Diese Methode findet in abgewandelter Form auch Anwendung bei dem sogenannten Prothesentest von SIDI 1951,⁵². Auf Protheseninnenflächen, die aus nichtsensibilisierendem Stoff verfertigt sind, befinden sich Vertiefungen, welche den zu untersuchenden Stoff aufnehmen. Da die Schleimhaut empfindlicher ist, als die Haut, vollzieht sich die Resorption rascher.

Urogenitale Probe:

Die Allergenlösung kann mit Hilfe eines Katheters in die Harnröhre eingeführt werden. Nach 5 bis 10 min. soll sich dabei im positiven Fall ein stärkerer Katarrh entwickeln. Der zu untersuchende Stoff kann auch mit Hilfe eines Pessars an die Cervix fixiert werden. COLLEDAHL 1955,⁶, träufelt das Allergen ins Rectum ein und erzeugt dadurch im positiven Fall eine hyperämische, ödematöse und juckende Entzündung.

In vitro Nachweis Methoden.

Bei den serologischen Nachweismethoden allergischer Dermatosen hat man es, wie bei den üblichen serologischen Testmethoden, mit Antigen-Antikörperreaktionen zu tun.

Antigene sind i.a. großmolekulare komplexe organische Stoffe, wie Eiweiße und Kohlehydrate (körperfremde Eiweiße, Nahrungsmittel, pflanzliche Produkte usw.).

Unter A n t i k ö r p e r versteht man spezifisch veränderte körpereigene Eiweiße, die meist die Globulinfraktion des Serums enthält. Die Antikörper können an Gewebszellen fixiert oder im Blut oder der Lymphe enthalten sein.

Die Antigene bei der allergischen Reaktion werden A l l e r g e n e genannt. Sie sind kleinemolekulare Stoffe, die i.a. mit Antikörpern spezifisch reagieren, sich aber für die Antikörperbildung zur Entstehung eines Vollantigens an Eiweiße binden müssen. Der Träger der Spezifität der Antigene bzw. Allergene sind ihre chemischen Radikale, die Seitenketten, insbesondere aber ihre sterische Anordnung.

Die A n t i k ö r p e r, welche bei allergischen Reaktionen auftreten, nennt man R e a g i n e. Sie präcipitieren infolge ihrer großen Gewebsaffinität selbst unter begünstigten Bedingungen nicht mit den Antigenen.

Bei der anaphylaktischen Reaktion werden, wie tierexperimentell schon seit Jahrzehnten genau untersucht, mindestens zwei Antikörper gebildet, Dabei ist jedoch der in vitro am einfachsten nachzuweisende Antikörper = der praecipitierende Antikörper, der wiederum für die Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion nicht erforderlich ist. Der Allergiker weist also einen inkompletten Antikörper = R e a g i n auf, der, wenn er gewebständig geworden ist, für die allergischen Krankheitssymptome bei Allergiekontakt verantwortlich zu machen ist. Er kann jedoch auch blutständig sein, womit die allergische Reaktionsbereitschaft übertragbar ist. (PRAUSNITZ-KÜSTNER, Bluttransfusionen.)

Individualität des Organismus, Immunisierungszeit, die Art der Antigene usw. bedingen die Art der entstehenden Antikörper.

Wir unterscheiden:

Komplette Antikörper, die praecipitieren, agglutinieren und eine große Affinität zum Antigen haben.

Inkomplette Antikörper, die zwar große Affinität zum Antigen haben, die jedoch Praecipitation, Agglutination und Hautreaktion verhindern.

Unvollständige Antikörper, die nicht praecipitieren, zum Antigen nur geringe Affinität zeigen, dafür aber um so grössere zu den Zellen.

Inkomplette Antikörper, die zu den Antigenen nur sehr geringe Affinität zeigen.

Für die allergische Reaktion besonders wichtig sind die sog. R e a g i n e . Sie praecipitieren nicht, haben eine starke Affinität zur menschlichen Haut, gehen mit den Antigenen nur leichte reversible Bindungen ein. Diese Reagine sind beim allergischen Sofort-Reaktionstyp im Serum nachweisbar, nicht jedoch beim Spättyp. Der Nachweis erfolgt durch passive direkte- oder indirekte Übertragung auf die Haut nach

PR AUSNITZ - KÜSTNER. Die Antigen - Antikörper Reaktion kann zur Neutralisation des Antigens führen, sie kann die Entfernung der Antigene aus dem Organismus beschleunigen, sie kann jedoch auch zu Reizungen an den Zellmembranen führen, im Falle des Hautorgans zu Exanthemen, Urticaria, Neurodermitis, Ekzem usw..

Da Antigene und Haptene von belebten aber auch unbelebten Substanzen stammen können, resultiert eine Vielfalt von immunbiologischen und allergischen Reaktionen. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß nur die großmolekularen organischen Stoffe eine Antikörperbildung induzieren können, nicht jedoch die kleinemolekularen chemischen Substanzen, die Haptene. Sie können nur mit bereits bestehenden Antikörpern eine spezifische Bindung eingehen.

Die Art der allergischen Reaktion - anaphylaktische Sofortreaktion "Arthus Phänomen", oder Spätreaktion "Tuberkulintyp" - bestimmt die Herkunft des an das Hapten gebundenen Eiweißes. Bei Bindung der Haptene an Kollagen oder Prokollagen entsteht der verzögerte Reaktionstyp. Bei Kontakt mit kugeligem Albumin oder Globulin jedoch der sofortige Reaktionstyp.

Einzelne Autoren reihen die hautsensibilisierenden Reagine unter die univalenten inkompletten Antikörper ein. Besonders wegen ihrer Eigenschaft nicht die üblichen serologischen Reaktionen zu geben. Die in vitro Bestimmung des Reagens sagt also nichts über den Gewebsspiegel aus, der definitionsgemäß für die allergische Reaktionsbereitschaft verantwortlich zu machen ist. So schließt ein negativer Test auf Reagine im Blut den Allergencharakter der betreffenden Substanz nicht aus, da die Reagine ja total gewebständig geworden sein können. Bei positiven Test müssen Anamnese und Expositionsversuch im gleichen Sinne sprechen. (STORCK 1962,⁵⁶ SCHMIDT 1957,⁴⁷ RAJKA 1959,⁴² MARRACH 1951,³³ KUHN 1955,^{29b}.)

Folgende in vitro Nachweismethoden werden angegeben:

Kollodiumtest:

Bei dieser Methode, die, wie erwähnt, auch bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien Anwendung findet, wird durch Kopplung mit einem labilen Kolloidsystem die Praecipitation von inkompletten, an sich nicht praecipitierenden Antikörpern ermöglicht. Die Methode beruht auf der "Adsorption" von Antigenen am Kollodiumkörperchen, welche nach Zugabe spezifischer Seren eine Ballungsreaktion zeigen. Dieser Test gilt jedoch als sehr heikel und störanfällig. (GOODNER 1941,¹⁴)

Auch die "abgestufte Komplementbindungsreaktion" bei der man mit sehr hohen Allergenverdünnungen¹⁰⁷ arbeiten muß, gilt als sehr schwierig und, nach VORLÄNDER, als äußerst störanfällig, wobei SCHMIDT ihre Significans als "nicht ganz gesichert" bezeichnet. (SCHMIDT 1957,⁴⁶)

Indirekte Hämagglutination:

Dieses Verfahren, auf das häufig hingewiesen wird, steht auf derselben Stufe wie die PRAUSNITZ-KÜSTNER Reaktion, hat jedoch den Vorteil viel größerer Empfindlichkeit sowie den der in vitro Durchführbarkeit.

Einfache indirekte Hämagglutination:

Schafbluterythrozyten werden sauber gewaschen, mit Lösungen von haftfähigen Allergenen (z.B. Polysaccharidcharakter) inkubiert, Man entfernt sorgfältig den Antigenüberschuß und inkubiert mit dem menschlichen Serum, das auf seinen Reagin-gehalt hin geprüft werden soll. Eventuelle Agglutination zeigt das Vorhandensein von Reaginen an. (Anwendung z.B. Middlebroock-Dubos Reaktion bei Tuberkulose.)

Indirekte Hämaggl. mit Verwendung vorbehandelter Erythr.:

Das Princip ist dasselbe wie bei der einfachen indirekten Hämaggl., jedoch ist diese Methode auch anwendbar bei Antigenen, die an gemeinen Erythrozyten nicht ohne weiteres haften. Dabei werden die Erys mit Gerbsäurelösung 1:20000 vorbehandelt. (sog. Boyden Test.)

Die Boydensche Technik verbessert wahrscheinlich die Absorptionsfähigkeit der Erythrozyten für das Antigen durch die Vorbehandlung der Erythrozyten. Vorteil der Boydenschen Methode ist ihre größere Empfindlichkeit, da die bessere Adsorptionsmöglichkeiten der Erythrozyten sowie ihre leichtere Agglutinabilität die Erfolgswahrscheinlichkeiten für ein positives Resultat erhöhen. Nach SCHMIDT ist die Boydenteknik jedoch mit Vorsicht anzuwenden, da die Adsorbierbarkeit der Antigene aus Lösungen an die vorbehandelten Blutzellen in unbekannter Weise von der Natur des Antigens abhängt. Jedenfalls könne man im Einzelfalle nicht auf die genaue Spezifität des Antikörpers schließen. (SCHEINFARTH 1957,⁴⁴, SCHMIDT 1957,⁴⁷)

Von SCHMIDT wurde 1960 auf eine neue in vitro Nachweismethode von nicht praecipitierenden Antikörpern im Serum von Pollenallergikern hingewiesen.

Die Methode, welche GORDON und ROSE⁷⁵ 1958 angaben, beruht darauf, daß mit Hilfe von bisdiazotiertem Benzidin wässrige Pollenextrakte und andere Antigene an Kaninchenerythrozyten fest gebunden werden. Sera, die durch Normalerythrozyten von unspezifischen Agglutininen befreit worden sind und hohe homologe allergische Reagine enthalten, binden die Erys, die mit dem entsprechenden Antigen gleichsam verkittet sind noch in hoher Verdünnung zur spezifischen Agglutination.

Nach SCHÖNFELD kommt jedoch auch diese Methode zum routinemäßigen Gebrauch noch nicht in Frage, da insbesondere noch nicht erwiesen wurde, ob die Monovalenz der Reagine

nicht nur durch die enorm hohe Verdünnung vorgetäuscht wird.
(SCHMIDT 1957,⁴⁶, SCHEIFFARTH 1957,⁴⁴.)

Geldiffusionsverfahren:

Erst die Weiterentwicklung der Ouchterlony'schen Geldiffusionsmethode durch OUDIN 1949, BECKER,⁶⁷ MUNOZ,⁷⁸ HAYWARD und andere ergab die Gewißheit, nur ein einziges Antigen im Versuch zu haben.

Die Kombination von Agar - Diffusionsverfahren mit immunologischen Praecipitationsmethoden wird als Immunodiffusionsmethode bezeichnet. Das Präcipitat, das durch Kontakt zwischen Präcipitierenden Antikörpern und korrespondierenden Antigenen entsteht, ist eine schwerlösliche Verbindung.

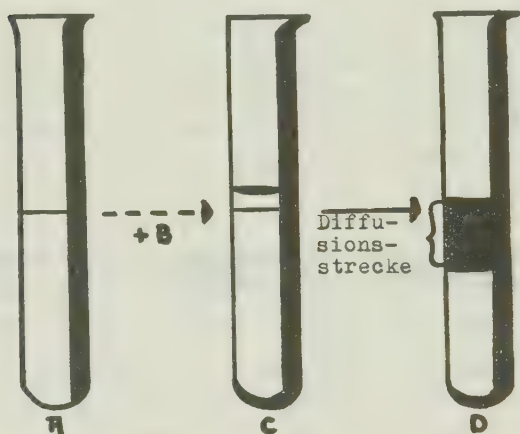


Präcipit.A.-Körper gelöstes Antigen Präcipitat.

Prinzip:

Antiserum wird mit geschmolzenem, verdünntem Agar gemischt und in ein Glasröhrchen gegossen. Nach Erstarren des Gemisches wird die Antigenlösung über den Agar geschichtet. Dabei diffundieren die Antigenmoleküle in das Antiserum-Agar-gemisch um sich hier mit den Antikörpermolekülen zu kombinieren. Bei erreichter Äquivalenz entsteht im Agarmilieu unmittelbar unter der Berührungsgrenze ein Präcipitat in Form eines Bandes. Durch Diffusion neuer Antigenmoleküle entsteht ein neues Band in der darunterliegenden Schicht. So kommt es zu einer wandernden Ausfällung im Agarmilieu, wobei die unterste Kante der Ausfällung (Leitungskante) Antigen und Antikörper in äquivalenten Konzentrationen enthält,

d.h. also, daß die Stellung der Leitungskante einer bestimmten Antigenkonzentration entspricht. Da aber die Antigenkonzentration infolge der Diffusion im Agarmilieu immer größer wird, entfernt sich auch die Leitungskante immer mehr von der Berührungsgrenze.



- A= Agar-Antiserumgemisch (z.B. monovalentes Kaninchen-
antiserum)
B= lösliches Antigen = Humanserum
C= von oben diffundierende Antigenlösung
D= Bildung von Immunpräzipitaten (Diffusionsstrecke nach
24 Std.)

Berührungsgrenze.

Daraus folgt: Entfernung Leitungskante - Berührungsgrenze ist proportional der Quadratwurzel der Zeit t . Die Wanderungsgeschwindigkeit wird als k bezeichnet. Sie ist abhängig von der Konzentration der Reagenzien.

$$k = \frac{x}{\sqrt{t}}$$

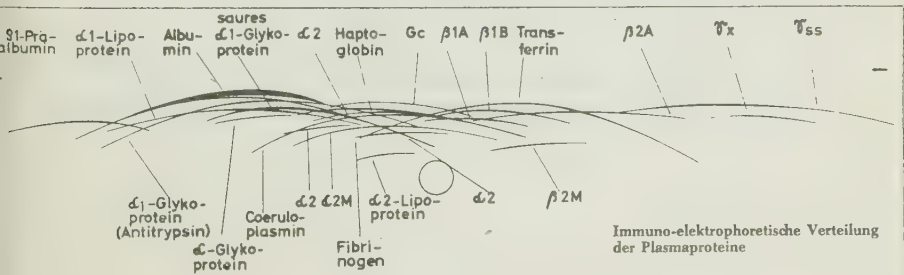
Diese Methode kann zur Analyse von Bakterienantigenen, von Viren, von Bakterientoxinen und pathologischen Serum-eiweißen benutzt werden. Als Fehlerquellen müssen Temperaturschwankungen, sowie die Diffusion durch Komplexbildung mit anderen Molekülen in Betracht gezogen werden.

Wenn man die Diffusionstechnik mit der Hautprüfung vergleicht, so ist erstere, auch bei Berücksichtigung der Fehlerquellen, viel exakter, die Hautprobe jedoch empfindlicher. Auch wurde noch nicht der Beweis erbracht, daß das nachgewiesene Antigen auch als Allergen wirkt. (OUDIN 1952, 38, OUDIN 1948, 39, SCHEIFFARTH 1957, 45)

Nach HEIDELBERGER setzt dieses Verfahren voraus, daß das betreffende Antigen mit dem entsprechenden Antikörper präcipitieren kann, d.h. "es muß ein kompletter Antikörper vorliegen, da ja inkomplette Antikörper nicht präcipitieren". (HEIDELBERGER 1952, 22)

Immuno - Elektrophorese:

Das Prinzip der Immuno - Elektrophorese, das die elektrophoretische Auftrennung von antigenen Eiweißgemischen und die immunologische Differenzierung mit diffundierenden, präcipitierenden Antiseren kombiniert, wurde von Pierre GRABAR zum ersten Male angewandt. Durch diese Methode gelang die Aufgliederung von bisher einheitlich erscheinenden Eiweißfraktionen in neue und unbekannte Komponenten.



GRABAR vereinigte in seinem Princip die Methode der Geldiffusion nach OUCHTERLONY, das Princip der elektrophoretischen Auftrennung und das Princip der lateralen Diffusion des aufgetrennten Eiweißgemisches und des zugesetzten Antiserums.

1. Die oben beschriebene Geldiffusion nach OUCHTERLONY ermöglicht die Unterscheidung von immunologisch verschiedenen Antikörpern oder Antigenen durch die sog. "Three basin plate technique", das Princip der doppelten Diffusion in zwei Dimensionen.
2. Bei der Elektrophorese wandern die elektrisch geladenen Moleküle des Eiweißgemisches, das auf eine elektrisch leitfähige Trägersubstanz (Filterpapier, Stürkegel) aufgebracht worden ist, je nach Ladung und Molekülgröße zwischen den Polen.
3. Auf Grund der Molekularbewegungen haben Eiweißkörper das Bedürfnis in das umgebende Milieu zu diffundieren. Diese Diffusion ist von mehreren Faktoren abhängig, wie Konzentration, Temperatur, Viscosität, Größe der Moleküle usw.. GRABAR vereinigt nun diese Methoden in der sog. Immuno - Elektrophorese.

Princip:

Eine 9 x 12 cm große Glasplatte wird mit einem 1 % bis 1,5% Agargel bedeckt. Darauf gibt man das Antigengemisch, das bei pH 8,2 nach etwa zwei Stunden elektrophoretisch aufgetrennt ist. Das gegen das Antigen gerichtete Antiserum wird darauf seitlich in ein Reservoir eingebracht, das parallel der elektrophoretischen Auftrennungsrichtung verläuft.

Die Diffusion von Antigenen und Antikörpern erfolgt in einer feuchten Kammer während 8 bis 24 Stunden. Die Diffusion des Immunserums erfolgt senkrecht zur elektro-

phoretischen Auftrennungsrichtung. Es entstehen leicht gekrümmte Praecipitationslinien, wobei die dargestellten Antigene sowohl durch Betrachtung qualitativ beurteilt werden können, als auch durch Kontakt mit Fotopapier photographisch dargestellt werden.

Das benutzte Immun- bzw. Antiserum ist ausschlaggebend für das analytische Auflösungsvermögen der Immuno - Elektrophorese. Außerdem lassen sich nur solche Antigene bzw. Haptene darstellen, gegen die das immunisierte Tier praeci-

Abb. 2: Immuno-Elektrophoresen.



Abb. 2a: Makromethode auf Glasplatte, 9x12 cm.



Abb. 2b: Mikromethode auf Objektträger.

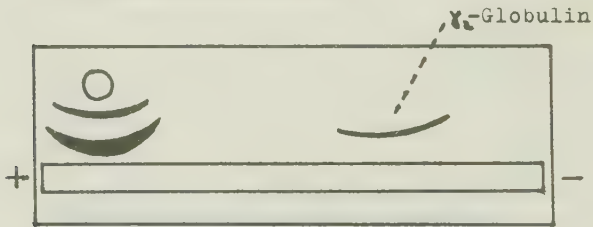
Beide wurden durch Projektion auf Photopapier vor dem Trocknen und vor der Anfärbung vergrößert.

Es wurden Antiseren vom Pferd verwendet (Institut Pasteur).

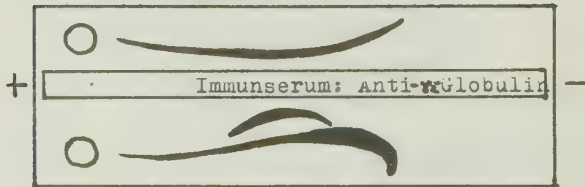
pitierende Antikörper herstellt.

Mit Hilfe dieser Methode wurde es ermöglicht, Plasma- und Blutantigene von den organspezifischen Antigenen abzugrenzen, da durch sie ein Antigen auf seine chemischen Eigenschaften, seine immunologische Spezifität und Struktur, sowie auf die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit hin beurteilt werden kann. In der klinischen Routinediagnostik ist die Immunoelktrophorese von Wert bei der Aufdeckung von Paraproteinämien, von Waldenström'scher Makroglobulinämie, von Hypogammaglobulinämien, von Autoimmunerkrankungen, von Dysproteinämien und zur Diagnose des Myeloms.

Hypo-Gamma-Globulinämie



Normalserum



γ-Plasmocytom-Serum

Bei weiterem Ausbau dieser Methode ist zu erwarten, daß durch sie eine Unterscheidung von Antikörpern verschiedener Art gelingt und daß man in den Mechanismus einer allergischen Reaktion weiteren Einblick bekommen kann. (RAPP 1964, 41a)

Coombs Test:

Ein weiteres sehr kompliziertes Verfahren zur serologischen Erfassung von Reaginen wurde von COOMBS angegeben.

Princip:

Das lösliche Antigen wird mit dem Eiweiß eines Serums, das für Rinderzellen sensibilisierende, aber nicht agglutinierende Antikörper enthält, chemisch konjugiert. Hierbei bleibt die Antikörper-Antigenwirkung erhalten. Mit diesem Konjugat sensibilisiert man Rinderblutzellen. Diese Blutzellen können nach Waschen durch das dem Allergen entsprechende Antiserum agglutiniert werden und zwar entweder sofort, oder, bei Vorhandensein von nur inkompletten Antikörpern, erst nach Zusatz von weiterem Coomb'schen Antiglobulinserum.

COOMBS hat bei seinem Test eine direkte und eine indirekte Methode unterschieden:

Unter der direkten Methode versteht er die Agglutination von antikörperbeladenen Erythrozyten durch Zusatz einer Eiweißbrücke, des sog. Coomb'schen Serums.

Bei der indirekten Methode werden die Antikörper, welche im Serum frei vorhanden sind, erst an normale Erys gebunden, bevor diese durch die Antiglobulinbrücke zur Agglutination gebracht werden.

Man muß damit rechnen, daß inkomplette Antikörper sowohl an Erythrozyten gebunden, als auch in freier Form vorhanden sein können. Aus diesem Grunde müssen stets beide Varianten angewandt werden.

Bei diesen an sich recht komplizierten Methoden, die sogar nach eigenen Angaben der Autoren als recht unbefriedigend bezeichnet werden, weiß man im Grunde nur eines sicher, nämlich daß inkomplette Antikörper nachgewiesen werden. Ob diese nachgewiesenen Antikörper aber die inkompletten "echten" Reagine sind, muß offenbleiben, was auch das Ergebnis eines kritischen Referates von R. AUGUSTIN (1955) ist. (SCHMIDT 1957,⁴⁷, COOMBS 1945,⁷)

N-Zuwachsbestimmung:

Das von HEIDELBERGER und KENDALL angegebene Verfahren gilt nach F.SCHEIFFARTH bis heute als die Methode der Wahl. Es beruht auf der N - Zuwachsbestimmung in einem Immunpräzipitat. - Es muß dabei nach vorheriger exakter quantitativer Antigen-N-Bestimmung der N-Zuwachs in einem Präzipitat genau berechnet werden. Das zuerst ermittelte Antigen-N wird von dem Gesamt-N dieses Präzipitats subtrahiert und daraus läßt sich der Antikörper berechnen und man erhält einen exakten Maßstab für die jeweilige Menge des Antikörperproteinanteils in einem Immuneserum. (HEIDELBERGER und KENDALL 1923,²³, SCHEIFFARTH 1956,⁴⁵)

Elpho-Präcipitationsmethode:

Dieses von TISELIUS und KABAT entwickelte Verfahren dient ebenfalls dem quantitativen Nachweis von Antikörperprotein und besteht in einer Kombination von Elpho- und Präcipitationsmethode. Bei diesem Verfahren muß vor und nach der Präcipitation die Menge des Antikörperproteins elektrophoretisch ermittelt werden. Nach der Präcipitation soll sich dann in typischem Fall ein Schwund bestimmter Globulinfraktionen finden, welche identisch sind mit der Fraktion des Immunglobulins. Dieses Prinzip soll außerdem die elektrophoretische Lokalisation des Antikörpers ermöglichen. (TISELIUS und KABAT 1939,⁶²)

Zur Lokalisation von Antikörpern innerhalb der Proteinfraktion wurden in der letzten Zeit noch eine Reihe von Verfahren entwickelt, deren Significanz zwar nicht als gesichert gilt, die aber trotzdem Erwähnung finden sollen: Zu nennen ist hier die präparativ-elektrophoretische Serumauftrennung (GRABMANN und HANNING 1953,¹⁷), die Agglutinationselektrophorese (BERG, FRENZER 1956,¹³) und die Überwanderungselektrophorese (LANG 1955,³⁰).

Thrombozytenagglutination:

Diese Testmethode wird von dem Schweizer HOIGNE und Mitarbeiter besonders zur Testung medikamentöser Allergien empfohlen. Die durchgeführten Versuche zeigten bei Zusatz von Allergen und reagenhaltigem Serum Arzneimittelüberempfindlicher Thrombozytenagglutinationen. Außerdem wurde festgestellt, daß der Thrombozytenagglutinationstest (in vitro) und der Abfall der Thrombozyten (in vivo) unter der Exposition mit dem Medikament parallel verliefen. HOIGNE nimmt an, daß die Thrombozyten "in vitro" Reaktion bei Allergien des Menschen den klinischen Symptomen vorausgeht. Die Reaktion der Thrombozytenteste soll hoch spezifisch sein. Von 28 Fällen mit positiver Thrombozytenreaktion auf Arzneimittel waren die Hautteste nur 11 mal positiv. Folgende Faktoren sind nach HOIGNE für die Thrombozytenagglutination verantwortlich:

- 1) Ein spezifischer, durch Cellophanmembran dialysabler Serum- oder Plasmafaktor.
 - 2) Ein unspezifischer, thermolabiler nicht dialysierbarer Serum- oder Plasmafaktor.
 - 3) Die Thrombozyten aus dem Blut des sensibilisierten Patienten.
 - 4) Das Allergen: Medikamenten-, Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergen.
- (HOIGNE 1954,²⁵, SCHEIFFARTH 1956,⁴⁵)

Trübungstest:

Mit dem Trübungstest, der auch nephelometrische Methode genannt wird, soll es nach HOIGNE und Mitarbeiter gelingen, im Serum von Allergikern, nach Zugabe der Allergene, in einem bestimmten Verdünnungsbereich eine charakteristische leichte Trübung festzustellen und diese mit Hilfe des Nephelometers exakt zu messen. Dieser Nephelometer wurde speziell hierzu von W. GRASSMANN und R. HOIGNE entwickelt.

Mit diesem Gerät kann ein paralleles Strahlenbündel durch das Meßgläschen geschickt werden. Die Intensität des gestreuten Lichtes wird mit einer senkrecht zum Strahlengang eingestellten Photozelle gemessen. Mit Auftreten der Trübungsreaktion steigt die Intensität des gestreuten Lichtes. Die Reaktion wurde an über 800 Trübungskurven untersucht. Sie kommt durch Zusammenwirken eines dialysablen spezifischen Faktors aus sensibilisiertem Serum (Factor I), eines unspezifischen, nicht dialysablen Serumfaktors (Factor II) und des Allergens zustande. Der Test soll bei den meisten sicheren medikamentösen, Inhalations- und Nahrungsmittelallergien positiv ausfallen und bei nicht sensibilisierten Kontrollen stets negativ sein. (HOIGNE, GRASSMANN 1955,²⁶, SCHEIFFARTH 1957,⁴⁴)

Latex Fixationstest:

Die große Bedeutung des Histamins bei der Pathophysiologie allergischer Dermatosen wurde schon seit den denkwürdigen Versuchen von LEWIS vermutet. Durch die Arbeiten von PARROT und NIKOL wurde die Bedeutung des Histamins beim konstitutionellen Ekzem bewiesen.

Die Reaktion von NIKOL ist in einem gewöhnlichen Laboratorium leicht ausführbar. Sie beruht auf der Agglutination einer Suspension von Latex Partikeln, denen vorher Histamin zugesetzt worden ist, durch das Serum gesunder Personen.

Dieses Agglutinationsvermögen soll jedoch im Serum von Allergikern herabgesetzt sein oder sogar ganz fehlen. Nach NIKOL, RENOUX und NUKLEN bestimmt diese Sero-Agglutination einen "Antihistaminfaktor", der bei den normalen Personen vorhanden sein, bei den allergischen Seren jedoch fehlen soll.

Methode:

Die Reaktion verwendet eine Suspension von Polystyren-Latex-Partikeln in einer Boratpufferlösung mit dem pH Wert von 8,2. Zur Herstellung der Muttersuspension mischt man 2 ccm Handelssuspension und 20 ccm Aqua bidest und filtert danach auf Whatmann Papier Nr. 48 (bei +4°C haltbar).

Der Borat Puffer enthält:

NaCl	0,85 g
n/10 NaOH	5,9 ccm
n/10 Borsäure	50 ccm
sc aq. dest.	aufgefüllt auf 100 ccm

Das Antigenreagenz bereitet man:

Latex Muttersuspension	1 ccm
Borat Puffer	5 ccm
Histamin Dehydrochlorid	
in wässriger Lösung	0,5 ccm
5 Minuten schütteln.	

Verdünnung des Serums mit dem Boratpuffer 1:10 bis 1:2560 (geometrische Reihe)

Die Reaktion besteht darin, daß in Reagenzgläsern 10 Tr. verdünntes Serum und drei Tr. Antigenlösung gegeben werden. Die Reagenzgläser werden mit der Hand geschüttelt und bei 4°C 24 Stunden stehen gelassen. Danach werden sie zwei Stunden in ein Wasserbad von + 56°C gestellt und schließlich zentrifugiert. (3 min bei 23000 U/min.). Man liest im konkaven Spiegel ab.

Es wurden Bestimmungen bei 645 Patienten angestellt. Bei 61 ständigen Blutspendern, die klinisch keinerlei allergische Erscheinungen aufwiesen, wurden Agglutinationstiter festgestellt, die jenseits der höchsten Konzentration von 1:40 lagen.

Bei den klassischen allergischen Krankheiten (Urticaria, Quinke'sches Ödem, Serumkrankheit und anaphylaktischer Schock) wurden in 36 von 40 Fällen herabgesetzte Agglutinationstiter unter 1:80 gefunden. Beim konstitutionellen Ekzem wurden in 63 von 70 Fällen Agglutinationstiter unter 1:80 beobachtet. Hingegen war bei Kontaktekzem der Test häufig normal. (HURIEZ 1963,²¹)

Kombinierte Antitrypsinbestimmung:

KÄLLERER und Mitarbeiter haben mit Hilfe von Reihenversuchen eine Antitrypsinmethode ausgearbeitet, bei der durch Antitrypsinbestimmung sog. Antitrypsinspektren gegen Trypsasen mehrerer Bakterienarten zur Darstellung gebracht werden können. Ausgegangen wurde dabei von der Tatsache, daß tote Mikroben oder deren Leibessubstanzen, die von Infektionsherden ausgehen (Tonsillen, Zähne, Nasennebenhöhlen usw.) an bestimmten Erfolgsorganen Antikörperbildung bewirken, welche später bei neuerlichem Zusammentreffen mit bakteriellen Substanzen allergische Reaktionen auslösen.

Man erhofft sich dabei, daß, wenn erst die nötigen klinischen Erfahrungen mit der Methode vorliegen, aus diesen Untersuchungen bemerkenswerte pathogenetische und diagnostische Hinweise zu gewinnen sind. Besonders soll sich die Methode auch zur Ergänzung der elektrophoretischen Eiweißbestimmung, zur pathogenetischen Erforschung bakterieller Allergisierungen und zur Differentialdiagnose der Tumorinfektion eignen.

KÄLLERER führt selbst an, daß dieser Methode noch viel Unfertiges anhaftet. So beschränkt er sich darauf, die bis-

herigen Ergebnisse mitzuteilen und den weiteren Ausbau der Methode für pathogenetische und klinische Zwecke anderen zu überlassen. (KÄMMERER 1955,²⁸)

Abderhaldensche Abbauf fermentreaktion:

TETZNER wies bei einem Selbstversuch das Auftreten von spezifischen Abbauproteinasen gegen das nutritive Allergen (Legumin) im nutritiv allerg. Schock nach. ABDERHALDEN hatte im Tierversuch gezeigt, daß nach parenteraler Eiweißzufuhr im Blut und Harn spezifisch gegen diese Eiweiße wirksame Proteinase (sog. Abwehrfermente) nachweisbar sind. TETZNER weist außerdem auf falsche positive Reaktionen hin, die auftraten bei Krebskranken, sowie bei Krankheiten, bei denen eine allergische Genese in Betracht zu ziehen war, wie Magen-Darmgeschwüre, Hepatitiden und rheumatische Erkrankungen. (TETZNER 1955,⁶¹)

Eosinophilie:

Die eosinophilen Leukozyten, die durch die intensive Färbbarkeit ihrer Granula mit sauren Farbstoffen besonders markant sind, fanden in der Allergieforschung von jeher besonderes Interesse. Die engen Beziehungen zwischen Allergie und Eosinophilie wurden zum ersten Mal von SCHLECHT (1910-1911) herausgearbeitet. Schlecht vertrat dabei die Ansicht, daß eine Gewebs- und Bluteosinophilie stets Ausdruck eines allergischen Geschehens sei. Er erweiterte den Allergiebegriff jedoch derart, daß er nicht nur Antigen-Antikörperreaktionen damit meinte, sondern "alle Reaktionen, welche sich als Folgeerscheinungen an den parenteralen Abbau des artfremden oder des umgewandelten arteigenen Eiweißes knüpfen".

Man nimmt heute an, daß die Eosinophilie durch chemotaktische Reize hervorgerufen wird. Diese eosinotaktischen Reize können z.B. auf dem Boden von Antigen - Antikörperreaktionen entstehen, durch Öle, Parasitensubstanzen,

Fettaldehyde usw.' oder aber auch noch derzeit unbekannter Natur sein. - So steht an sich nur fest, daß jede Bluteosinophilie ein Anlaß ist, nach einer allergischen Reaktion zu fahnden.

Die Heftigkeit der Allergie ist jedoch an der Quantität der Eosinophilie nicht ablesbar. Beim Astma bronchiale wurde die Eosinophilie jedoch zuweilen als Indikator des Erregungszustandes angesehen. Letztlich stellt die Eosinophilie jedoch nur den Ausdruck eines chronisch entzündlichen Geschehens verschiedener Art und Genese dar. (BORELLI und SCHNYDER 1962,¹⁹⁾

Kolloidokrasische Krise:

WIDAL und Mitarbeiter fanden bei Allergikern nach Antigenexposition sehr regelmäßig ein charakteristisches Syndrom, welches WIDAL als hämoklasische oder später kolloidokrasische Krise bezeichnete. Hauptsächlich wurde dieses Syndrom bei oraler Antigenexposition beobachtet. Die bedeutendsten Symptome dabei sind:

- 1) Leukozytenabsturz (besonders der Neutrophilen)
 - 2) Blutdrucksenkung
 - 3) Verminderung des Serumeiweißes
 - 4) Steigerung der Blutgerinnbarkeit
- Temperaturerhöhung (gelegentlich), Albuminurie.

Hinsichtlich der Bewertung dieser Reaktion weichen die Meinungen jedoch ab. Auch soll der Nachweis des Gesamtkomplexes der hämoklasischen Krise zu umständlich sein, als daß er in die praktische Allergendiagnostik hätte Eingang finden können. (HANSEN 1957,²⁰⁾

Histaminspiegel:

Klinische Untersuchungen zeigten, daß der Histaminspiegel des Blutes bei Allergischen Personen höher ist, als bei

Gesunden. Dies liegt wohl daran, daß der Abbaumechanismus sensibilisierter Personen von geringerer Leistungsfähigkeit ist. (RAJKA 1959,⁴²)

Man konnte außerdem feststellen, daß die Injektion von Humanserum mit hoher Histaminopexie bei Patienten mit fehlender Histaminopexie die Entwicklung einer Histaminbildung induziert.

Große Versuchsreihen darüber wurden im deutschen Schrifttum an der Tappeiner'schen Klinik in Wien durchgeführt, die den Mangel an Histaminopexie als ein konstantes Symptom der allergischen Konstitution belegen. So wurde hier auch festgestellt, daß das histaminopektische Vermögen bei Neurodermitis und chronisch rezidivierender Urticaria fehlt, bei Ekzematikern dagegen zumindest herabgesetzt ist.

Zur Histamintestung:

GOETZ testete 80 Personen mit 0,1 ml Histamin intraepidermal. Aus der Größe der Quaddel und dem Reflexerythem wurden Schlüsse auf die Allergielage des Organismus gezogen. Allergie lag vor, wenn die Quaddel größer als 2 cm und das Erythem größer als 4 cm waren. Größere Werte wurden als normale Reaktionsbereitschaft angesehen. Bei Veränderung von nur einem Wert, wurde an latente Allergie gedacht. (GOETZ 1961,¹³)

Im Serum von normalen Menschen sind Globuline nachweisbar, die in vitro 20 % bis 40 % Histamin inaktivieren. Durch sie wird das sog. "Pouvoir histaminopexique" bedingt, das von PARROT und LABORDE⁹² entdeckt wurde. Beim Allergiker ist nun diese histaminaktivierende Fähigkeit entweder garnicht vorhanden oder nur in verringertem Maße. (TAPPEINER 1958,⁶⁰)

Zahnärztliche Untersuchungsmethoden:

Mit dem Deponieren von Fremdstoffen im Mund, wie dies bei zahnärztlichen Ersatzleistungen vorgenommen wird, drängt sich die Frage auf, inwieweit Sensibilisierungen bzw. allergische Manifestationen in Zusammenhang mit zahnärztlich gebrauchten Stoffen gebracht werden können. Nach den von Max SPRENG seit 1938 in dieser Richtung betriebenen Forschungen zeigte sich, daß durch zahnärztliche Behandlungssubstanzen im Mund allergische Manifestationen ausgelöst werden können. Weiter ergaben diese Forschungen, daß diese Manifestationen im Mund durch Stoffe erzeugt werden können, die andererseits z.B. an der Haut absolut toleriert werden. Dies gilt auch umgekehrt. Es sind jedoch auch Manifestationen an der Haut bekannt, die vom Mund ausgehen, ohne daß an der Schleimhaut des Mundes eine Reaktion zu beobachten ist.

101

Der Pariser Dermatologe SIDI, welcher sich seit längerer Zeit mit stomatogenen Allergieproblemen befaßte, konnte zeigen, daß bei Personen mit Handekzemen, die durch Gummihandschuhe hervorgerufen waren, Intoleranzerscheinungen gegen Kautschukprothesen an der Mundschleimhaut auftraten. Dieser Ungleichheit in der Reaktionsfähigkeit von Haut und Schleimhaut muß die Auslegung von Hauttestungen mittels zahnärztlicher Materialien Rechnung tragen.

Unter Berücksichtigung dieser besonderen Faktoren wurden eine Reihe von Testmethoden entwickelt:

1) Testung mit Mehrstoffprothesen:

Mehrstoffprothesen sind Prothesenplatten, die aus 2 bis 4 verschiedenen Materialien hergestellt worden sind und die mit der Schleimhaut in Kontakt stehen.

2) Testung mit galvanischen Feingoldüberzügen:

Bei diesem Verfahren wird die in Verdacht stehende Prothese an der Schleimhautseite mit Feingold galvanisch überzogen. Daraus entwickelt sich:

3) Testung mit Feingold - Folienüberzügen:

Der große Vorteil dieser Testungsart ist vorallem, daß die mechanischen Einwirkungen der Prothesenplatte dabei keine Änderungen erfahren, da die Goldfolienüberzüge auf der ganzen Basisfläche oder nur halbseitig aufgeklebt werden. Auch können z.B. Teile, die der Zunge oder Wange anliegen damit überzogen werden. Diese feinen Differenzierungen sind insofern von Bedeutung, als selbst im Munde Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Haut festgestellt wurden.

101

4) SIDI und CASALIS benutzten Kautschuknäpfchen sowie Schellackplatten mit kleinen Näpfchen zu Mundtesten, nachdem sie die zu untersuchenden Substanzen vorher in diesen Näpfchen denoniert hatten.

5) PERGER⁹⁴ (Wien) nahm an der Haut Metalltestungen vor. Er rieb dabei eine chemisch reine Verbindung des Metalls in die Haut ein.

Bei Auftreten von Intoleranzerscheinungen im Munde ist auch noch wichtig zu wissen, daß Sensibilisierungen durch "jegliche Art der Zufuhr eines Allergens" entstehen kann. "Es ist deshalb unwesentlich, wo eine Substanz im Mund inkorporiert ist, ob sie im Wurzelkanal als Dauerdepot körperfremder Teile eingelagert, der Oberfläche des Zahnes auf- bzw. den Schleimhäuten angelagert ist".

Expositions- oder Eliminationsversuch:

Auch dieser Versuch dürfte für die Beurteilung verdächtiger Prothesen von Bedeutung sein. Die Methode ist sehr einfach:

Setzt man die Prothese, welche im Verdacht steht Intoleranzerscheinungen an der Mundschleimhaut hervorzurufen für etwa 8 Tage nicht ein und die Symptome bessern sich oder verschwinden ganz, so läßt dies natürlich einen Zusammenhang der Schleimhauterscheinungen mit der Prothese vermuten. Ob jedoch mechanische oder stoffliche Noxen vorliegen, kann

erst durch die genannten weiteren Testungen entschieden werden.

Um die Antigenanalyse auszuweiten, hat man versucht, bei positiven Schleimhauttests auch noch cutan zu testen, was jedoch auf große Schwierigkeiten, sowohl stofflicher, als auch methodischer Art stieß, besonders war das der Fall bei Allergien gegen Paladon und seine verschiedenen Polymerisationsprodukte. Da das Paladon ja beinahe unlöslich ist, rief die intracutane Applikation im Gewebe einen starken Fremdkörperreiz hervor. Die Patienten gaben nach Injektion eines aus Prothesenmaterial hergestellten Extraktes Schmerzen und sehr starken Juckreiz an der Einstichstelle an.

Speicheltest:

Nach WERNER (Pinneberg) ist für die Genese allergischer Schleimhautkontaktreaktionen ausschließlich Speichel als Lösungsmittel des pathogenen Allergens anzunehmen. Es sollen auch nach länger dauernder Speichелеinwirkung Abbauvorgänge an der Prothesenoberfläche erkennbar sein und in den inhomogenen Kunststoffprothesen Abscheidungen entstehen, die im Speichel suspendiert werden und die nach WALTER die eigentlichen Allergene darstellen. SPRENG (Basel) spricht von "sekundär exogenen Allergenen".

WERNER testete epicutan mit Salbenläppchenproben. Dabei ließ er den "Fließspeichel" der Probanden im Brutschrank 120 Stunden lang auf dünne Streifen schlecht polymerisierten Polymethakrylates (restmonomer) einwirken. Entsprechend hergestellte Speichelfractionen mit vollständig polymerisierten Kunststoffstreifen dienten als Kontrollen. Überstehende Speichelportionen sowie Originalmethakrylate wurden in einer Salbe aus Vaseline und Adeps lanæ anhydricus verrieben, die für wässrige Lösungen besonders geeignet war.

Der Vorteil dieses epicutanen Speicheltests besteht darin, daß er den pathophysiologischen Verhältnissen sowie den stofflichen Gegebenheiten sehr nahe kommt. (SPRENG 1955,⁵⁵ WERNER 1957,⁶⁵)

D i s k u s s i o n

Neben der Vielfalt der diagnostischen Möglichkeiten, die dem Allergologen heute zur Verfügung stehen und welche diese Arbeit aufzuzeigen versuchte, kommt stets der genauen Anamnese größte Bedeutung zu. Nur mit ihrer Hilfe gelingt es, familiär bedingte allergische Dispositionen aufzuzeigen, evtl. Fokalherde aufzudecken und ein Bild der Umwelteinwirkungen des Patienten zu erhalten. SCHNYDER und SPIER halten eine genaue Anamnese und Katanamnese für die wichtigste diagnostische Maßnahme überhaupt, da sie dem Untersucher erst den einzuschlagenden Weg weist.

An erster Stelle der heute durchgeführten Testmethoden in der Dermatologie dürfte wohl der Epicutantest stehen. Manche Autoren (DUCHAINE) bezeichnen ihn als das einzige Originalwerkzeug, das der Allergologe zur Verfügung hat. Obwohl es nicht gelungen sei dieses Werkzeug wesentlich zu verbessern, so sei es doch erstaunlich, daß man "ein so großes und reiches Wissensgebäude aus so sprödem Stoff errichten konnte".

Auf Grund statistischer Angaben (DUCHAINE) wurden eine Reihe von Störfaktoren, bei den Hautproben angegeben, Störfaktoren, die den Extrakten zuzuschreiben sind und zum anderen in der Hautaktivität begründet liegen.

So zählt man z.B. zu ersterem:

Reizende Extrakte durch nichtspezifische Faktoren;

Schlecht angepaßtes pH der Lösung;
Kontamination durch andere Allergene;
Gekreuzte Reaktionen, sowie Alterung der Lösungen und
Fehlen allergener Potenzen.
Störungen, die der Hautreaktivität zuzuschreiben sind:
Infektion;
Lokale Reaktivität; Urticaria factitia; Verborgene Allergie sowie persönlicher Status;
Einfluß von Heilmitteln und Einfluß des Alters;
Vorherige starke Krisis oder anaphylaktischer Schock.
(nach DUCHAINE)

Außerdem konnte ebenfalls nachgewiesen werden, daß die Haut Unterschiede hinsichtlich ihres Reaktionsvermögens aufweist. So soll z.B. die Haut in der Gegend der spina scalpulae und über den Dornfortsätzen, sowie die Haut über dem m.deltoides, die Haut in den Ellenbeugen und an den Handgelenken besonders empfindlich reagieren.

DUCHAINE weist jedoch auch darauf hin, daß eine absolute diagnostische Sicherheit bei allergischen Krankheiten nicht besteht. Wichtig sei außerdem noch zu beachten, daß in manchen Extrakten hautreizende Substanzen enthalten sind, die auch beim Nichtallergiker stets positive Reaktionen hervorrufen. So z.B. im Spinat, in Tomaten und Senfkörnern.

SCHNYDER und SPIER sehen in der Epicutantestung die weitaus wichtigste Testmethode, da sie der Aufklärung des so bedeutungsvollen Kontaktekzems gilt. Die Beurteilung sei jedoch sehr unterschiedlich. Sie schwanke von "Bedeutungslosigkeit" bis zu der Behauptung "100 % der Ekzeme mit Hilfe der Läppchenprobe aufdecken zu können".

Dabei ist jedoch zu bemerken, daß Kontaktekzeme "primär toxisch", "kontaktallergisch oder mikrobiell parasitär" bedingt sein können. (Abgesehen außerdem von konstitutioneller Neurodermitis und dem seborrhoischen Ekzem.) So sei

also der übliche Lämpchentest überfordert, falls man von ihm eine Feindiagnostik der Ekzemursachen erwarte. Die polyvalent positiven Lämpchentests seien entweder ausschließlich medikamentogen oder beruflich + medikamentogen bedingt. In der Regel sollen die Lämpchentests bei nichtekzematösen Arzneimittalexanthenen versagen.

SPIER bezeichnet die Epicutantestung im allgemeinen als ungefährlich. Vereinzelt seien jedoch über schwere Allgemeinerscheinungen nach Lämpchentests berichtet worden. (z.B. nach Salvarsan, Streptomycin und Nikotin.)

Größte Vorsicht sei nur bei Testung mit Giftstoffen zu beachten, da diese schon bei Epicutantests lebensbedrohliche Resorptionsfolgen nach sich ziehen können. Ansonsten sei es empfehlenswert mit "lege artis", d.h. niedrigen Testkonzentrationen zu arbeiten. - Anwendung findet der Epicutantest bekanntlich meist bei Verdacht auf Kontaktekzem. Jedoch sei auch hier zur Erlangung einwandfreier Testergebnisse unbedingt die vorherige Individualanamnese erforderlich, um zu vermeiden, daß die Testergebnisse in falschen Zusammenhang gebracht werden.

GRZAN führt an, daß bei hochgradigen epidermalen Sensibilisierungen eine starke Reaktion schon wenige Stunden nach der Testung das Entfernen des Testpflasters notwendig machen kann. Es bestehe auch die Möglichkeit des Auftretens von schweren Herdreaktionen wie z.B. Urticaria. Der Anwendungsbereich des Intracutantests erstreckt sich besonders auf Urticaria, Quinke'sches Ödem, sowie Klärung von allergischen cutan- vaskulärständigen Dermatosen. (SPIER)

Aus der Literatur sind zweistellige Zahlen an letal ausgehenden Testzwischenfällen bekannt. (Wahrscheinlich liegt die Zahl sogar höher.) Es wird aus diesem Grunde empfohlen, intracutan möglichst nur in hohen Verdünnungen zu testen und vorsichtig zu steigern. Abschnürbinde, Adrenalin, Lobelin i.v., Prednisolon (25 mg) Antihistaminika und Sauerstoffgerät sollen immer zur Hand sein. Auch ist daran zu

denken, daß die Krisenbereitschaft des Organismus z.B. bei Wetteränderung, starker psychischer Belastung sowie bei gehäuft auftretenden Astmaanfällen besonders verstärkt ist.

GRONEMEYER bezeichnet den Intracutantest als 100 mal empfindlicher als den Scratchtest. Er sei jedoch von einem größeren Risiko belastet. Nach seinen Angaben hat er bei 15000 Serienprüfungen mit dem i.c. Test keinen wirklich bedrohlichen Zwischenfall erlebt. Er empfiehlt für Kinder den Pricktest. Bei Nahrungsmittelallergien sowie bei Arzneimittelallergien gäbe der Intracutantest nur selten positive Ergebnisse. Hierbei wird die Schienung an Serumproteine "in vitro" empfohlen.

SCHNYDER und SPIER sehen den Intracutantest dagegen bei Inhalations- und Nahrungsmittelallergien als die empfindlichere Probe an, wenn sie auch empfehlen erst Scratch zu testen und erst bei negativem Ergebnis intracutan. Die Beeinflussung der Testergebnisse sei jedoch sehr hoch. So könnten Fieber, Schock sowie gleichzeitig verabreichte Medikamente falsche negative Tests ergeben und falsche positive Tests durch schlecht angepaßtes pH der Allergenlösung sowie durch Urticaria factitia, Histamin, Codein und Morphin hervorgerufen sein.

PESHKIN dagegen bezeichnet den Skarifikationstest als Test der Wahl für Nahrungs- und Inhalationsallergene. Erst wenn nötig, soll dann der i.c. Test angewandt werden, da er häufig unspezifische Pseudoreaktionen ergäbe und in 2 % der positiven Fälle zu Allgemeinreaktionen führe. Positive Hauttests auf Nahrungsmittelallergene seien fast nur im Kindesalter zu erhalten (Ausnahme: Fischallergie). Positive Hauttests auf Inhalationsallergene auch im Erwachsenenalter selten spontan negativ. Es gäbe trotz sicherer klinischer Reaktion auf ein Allergen bei der Hauttestung zahlreiche negativ Reagierende. Deswegen habe die Hauttestung stets nur informierenden und bestätigenden Wert.

An Störfaktoren, die bei der Bewertung von Intracutantestungen auftreten können, führt GRZAI Veränderungen der Hautgefäßreaktionen an, wie sie sowohl bei der latenten und der manifesten Neurodermitis vorkommen wie auch bei der Urticaria factitia. Für die Pathogenität sei ferner noch wichtig zu wissen, daß ein positives i.c. Testergebniss nur die Sensibilisierung anzeigt, jedoch nichts über deren Pathogenität aussagt.

Nach RAJKA sollen Hautproben nicht in der akuten Phase erfolgen, da die Gefahr des Auftretens nicht spezifischer Reaktionen besteht und außerdem für den Patienten selbst eine Verschlimmerung herbeigeführt werden kann. Da Medikamente, besonders Adrenalin, Ephedrin und Antihistamine zu negativen Ergebnissen führen, scheint es zweckmäßig deren Verabreichung mindestens 24 Stunden vorher einzustellen. - Außer durch die bereits genannten Faktoren lassen sich die Hautproben noch durch Störungen des vegetativen Nervensystems, des Kreislaufs und des Endokrinsystems, sowie durch die Dicke der Epithelschicht, des Fett- und Säuremantels beeinflussen.

Der Wert der Hautproben bei Arzneimitteltestungen ist nach Meinung von LINDENMAYER sehr umstritten. So soll z.B. der Epicutantest für urticarielle Reaktionsformen im allgemeinen wertlos sein.

HANSEN behauptet bei Cutanproben nur selten Versager gesehen zu haben. Entgegengesetzte Behauptungen führt er auf mangelnde Vollständigkeit bei der Ausführung der Reaktion zurück. Falls überhaupt Versager auftreten, so sei, nach seiner Meinung, nicht das Princip der Cutanreaktion bzw. ihre diagnostische Bedeutung in Frage gestellt, sondern höchstens die Art der Durchführung.

Was die Bedeutung der Blutelemente bei allergischen Manifestationen betrifft, werden Veränderungen zwar nicht abge-

stritten, ihre Bedeutung jedoch zur Diskussion gestellt und die Significanz für diagnostische Maßnahmen oft bestritten.

Der Leukopenische Index z.B. wird nach anfänglicher unterschiedlicher Beurteilung heute nicht mehr als spezifisch angesehen (SÖNNICHSEN). Es kann zwar zu einem Leukozytensturz bei Allergikern kommen, jedoch sei die Leukozytenkonzentration von zu vielen anderen Faktoren abhängig und deshalb kein zuverlässiges Diagnostikum.

Nach SCHNYDER und SPIER gilt der Leukop. Index heute als obsolet, auf Grund der Erkenntnisse, daß eben die Leukozytenkonzentration im peripheren Blut von zahlreichen nicht-allergischen Faktoren abhängig ist. Der Abfall der Leukozytenwerte bei einzelnen Antigen-Antikörper Reaktionen wird keinesfalls verneint, jedoch die Spezifität dieser Methode stark bezweifelt. Der Thrombopenische Index und die Nephelometrische Methode stehen zur Diskussion. Der Coca Pulstest, der sich infolge seiner Einfachheit recht großer Beliebtheit erfreut, hat sich als recht störanfällig erwiesen.

Der thrombopenische Index wurde 1950 besonders von STORCK und Mitarbeiter bei Versagen der Hautteste empfohlen. (Nahrungsmittelallergien) In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Nachuntersuchungen angestellt. SÖNNICHSEN bezweifelt die Spezifität des Testes, da nach seinen Versuchen bereits durch Antihistaminika, Hostacortin und Penicillin ein erheblicher Thrombozytensturz eintritt. Andererseits konnte bei Kälteurticaria und der durch Penicillin auszulösenden Urticaria kein Thrombozytensturz festgestellt werden.

Als mögliche Ursachen des Thrombozytenabfalls werden angegeben:

Evtl. Thrombozytenagglutination mit Thrombozytolyse. Die Möglichkeit direkter pharmakologischer Wirkung auf die Thrombozyten.

NILZÉN (Stockholm) konnte ein Absinken der Thrombozyten bei Lebensmittel-, Arzneimittel- und bakteriellen Allergien feststellen, wahrscheinlich auch bei epicutaner Ekzemreaktion. In der praktischen Dermatologie soll der thrombopop. Index von Nutzen sein. Er wird jedoch nur als Ergänzung der Gesamtuntersuchung angesehen.

Auch die Untersuchung auf eosinophile Zellen kann nur ein Hinweis, jedoch kein Beweis allergischer Bedingtheit eines Leidens sein, da Eosinophilie auch bei nichtallergischen Erkrankungen vorkommt (GRZAN).

Die Zahl positiver Ergebnisse, welche mit der PRAUSNITZ-KÜSTNER'schen Reaktion bei Arzneimittelallergien erzielt wurden, sei so gering, daß diese Methode für den praktischen Gebrauch nicht in Frage komme (LINDENLAYER). Sie hat jedoch den Vorteil, den Patienten praktisch nicht zu gefährden. Von SCHWYDER und SPIER wird zum P.-K. Test bemerkt, man solle den Originalversuch jeweils bei zwei bis vier Personen anstellen. Die Gefahr des Testes bestehe in einer Übertragung von Virus Hepatitis sowie (bei intracutaner Antigenezufuhr) in einer entsprechenden Sensibilisierung. Der Reaktionsausfall sage im übrigen lediglich etwas aus über die Quantität der im Blut zirkulierenden Reagine, er läuft jedoch keineswegs parallel mit der klinischen Schwere der betreffenden Allergie.

Nach GRZAN spielt der P.-K. Versuch für wissenschaftliche Fragestellungen und gutachterliche Beurteilungen eine grosse Rolle, er kommt jedoch für die klinische routinemäßige Durchführung nicht in Frage. Als Gefahr der P.-K. Reaktion gibt SPIER nur das evtl. Auftreten einer Serumhepatitis an. Empfohlen wird in dieser Gruppe besonders die sog. "Fernauslösung", wie sie z.B. bei der pulmonalen Applikation des Allergens via Aerosol-Inhalation durchgeführt wird. Diese Reaktion bedarf nur eines Minimums an intracutanen Reaktionen und außerdem soll die Quote positiver Reaktionen ziemlich hoch liegen.

GRONEMSYER hält den Pneumometrietest für sehr wertvoll. Die Auswertung ergab bei 80 % der Fälle von Astma positive Ergebnisse (bei gleichzeitigen positiven Hauttests). Bei nur Verdacht infolge der Anamnese war der P.T. in 58 % der Fälle positiv. Der Wert dieser Methode ist jedoch ebenfalls nur im Zusammenhang mit den übrigen klinischen Befunden zu beurteilen.

Nach GRZAN liegt die Bedeutung des P.T. in der Erfassung des allergisch bedingten Bronchospasmus, sowie der allergisch bedingten Bronchostenose. Zur Diagnose der allerg. bedingten Rhinitis wird jedoch der Nasentest empfohlen. Der Expositionstest ist nach LINDENAYER bei positivem Ausfall, ein eindeutiger Beweis für das Vorliegen einer Arzneimittelallergie, Doch erlaubt seine Gefährlichkeit für den Patienten keine uneingeschränkte Anwendung. Außerdem schließt eine negative Reaktion nicht aus, daß nicht doch eine Allergie gegen das betreffende Arzneimittel vorliegt. Solche negativen Resultate können z.B. durchvorübergehende Schwankungen oder veränderte Resorptionsbedingungen hervorgerufen sein.

Die Aussichten mit Hilfe der "in vitro" Testungen zu klinisch verwertbaren Ergebnissen zu kommen sind nach SPIER nicht allzu groß, da ja ein negativer Test auf Reagine im Blut den Allergencharakter der betreffenden Substanz nicht ausschließt, da die Reagine gewebständig geworden sein können. Selbst der positive Test verlangt, daß Anamnese und Expositionsversuch im gleichen Sinne sprechen. Die meisten "in vitro" Testungen gelten außerdem als sehr störanfällig und ihre Significans in den wenigsten Fällen als gesichert.

Die von HOIGNE und Mitarbeitern angegebene Nephelometrische Untersuchungsmethode wurde von ZIEGLER an eigenen Krankengut überprüft. Und zwar bei 22 medikamentösen Allergien, von denen in 19 Fällen das auslösende Medikament sicher bekannt war. Nur in einem einzigen Fall konnte der Allergennachweis mit Hilfe der Neph. Methode erbracht wer-

den. In den übrigen Fällen fielen die Reaktionen negativ aus. Nach Meinung ZIEGLERS bedarf die Methode hiermit noch weiterer Abklärung und sei für praktische Zwecke noch nicht geeignet.

(COLLDAHL 1955,⁶, SPIER 1959,⁵⁴, DUCHAINE 1955,⁸, ZIEGLER 1958,⁶⁶, LINDENLAYER 1957,³¹, HANSEN 1957,²⁰, RUPPERT 1955,⁴³, GRONEMEYER 1960,¹⁶, NILZÉN 1960,³⁷, PESHKIN 1955,⁴¹, SCHNYDER 1957,⁴⁸, SÖNNICHSEN 1962,⁵¹, GRZAN 1960,¹⁸, SIDI 1951,⁵².)

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Mit dem Thema "Gebräuchliche und neuere allergologische Test- und Untersuchungsmethoden" war die Aufgabe gestellt, die Vielzahl der Methoden und Diagnosemittel aufzuzeigen, die heute dem Dermatologen und Allergologen zur Erkennung von Krankheiten allergischer Genese zur Verfügung stehen. Ausgegangen wurde dabei von den ältesten jedoch auch heute noch gebräuchlichsten Methoden, nämlich den direkten und indirekten Hautproben. In diesem Rahmen wurde besonders der Epicutantest berücksichtigt, der in dem Neodermtest seine praktischste und komplikationsloseste Form aufzeigt.

Das vermehrte Auftreten von Nahrungsmittelallergien brachte die Entwicklung einer Reihe von Untersuchungsmethoden mit sich, welche angegeben und beschrieben wurden, deren Wert jedoch teilweise sehr umstritten ist. So wurden der Vollständigkeit halber auch einige Methoden angeführt, die von manchen Autoren zwar zur Diagnose allergischer Erkrankungen empfohlen werden, von anderen jedoch praktisch ad absurdum geführt sind. (z.B. Leukopen.Index)

Da die Sensibilitätsbestimmung mittels Hautproben beim Asthma bronchiale oft negative Resultate ergeben hatte, wurden Verfahren entwickelt, bei denen das Allergen mit der

Bronchialschleimhaut selbst in Berührung gebracht werden kann. Der Inhalationstest und der Antigenpneumometrietest gelten dabei als die wichtigsten.

Unter den "in vitro" Nachweismethoden wurden alle bekannter Tests aufgeführt, soweit ihre Significanz nicht völlig in Abrede gestellt wird. Von besonderem Interesse sind hierbei die Geldiffusionsverfahren nach OUCHTERLONY und OUDIN, sowie die Immunoelektrophorese nach GRABAR.

Neben den gebräuchlichen zahnärztlichen Untersuchungsmethoden wurden auch noch einige neuere Fermentmethoden angegeben.

Die Bedeutung der Blutelemente für die Diagnose allergischer Erkrankungen ist in den gebräuchlichen und neueren Bluttests beschrieben.

Die Diskussion schließlich beschäftigt sich mit dem Nutzen der einzelnen Methoden und zitiert die verschiedenen Meinungen namhafter Dermatologen und Allergologen. Aus diesen wird deutlich erkenntlich, wie umstritten der Wert einzelner Tests ist und welche Schwierigkeiten manchmal trotz der Vielzahl der Untersuchungsmethoden die einwandfreie Diagnose der allergischen Genese einer Krankheit bereiten kann.

Literaturverzeichnis:

- 1) ACKERLMANN Armin: Über die Prüfg. des lokalen ortho-sympath.Zustandes in der Haut mit Adrenalin. - Elektrophorese M.Med.Wchr. 1936/1938
- 2) BANDMANN H.J.: Allgemeines zur Epicutantestung. Fortschritte zur Dermat. u. Bd. V., 1965
- 3) BERG, G., E.FRENZER u. SCHEIFFARTH, F.: Klin. Wschr. 767/56
- 4) BORELLI, S. u. SCHNYDER, W.: Jadasson Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten. Ergbd. II, 1 S. 270/1962
- 5) CCGA, A.F.: Allergy. 1 212 1943
- 6) COLLD AHL, H.: Dtsch.med. J. 6 370, 1955
- 7) COOMBS, R.R.A., Brit.J.Exper.Path. 26.255 1945
A.E. MOURANT u. R.R.RACE
- 8) DUCHAINE, J.: Krit.Bemrkg.zur Allergie-Hauttestg. Allergie u. Astma. I. S. 243/1955
- 9) DUSSET, J. u. COLIN: Rev.franc.Et din. biol.3.60/1958
- 10) EBRUSTER, H.: Der Pricktest eine neue Cutanprobe zur Diagnose allergischer Erkrankungen. Wien. klin.Wschr. 71.2.S. 551/1959
- 11) FORNET, B. u. Paul B.: Allergie und allerg.Erkrankg. Novak Budapest 1938
- 12) FUCHS, E., GRONEMEYER? W., Die Ermittlg. des aktuellen Antigens mit Hilfe des Pneumometrie-tests. Zschr.Allergie und Astma. III. S. 235/1957
u. IVANOFF, I.:
- 13) GOETZ, G.: Vortrag. Dt.Gesd.Wes. 16. 137/1961
- 14) GOODNER, K.: Scienze 94. 242/1941
- 15) GRABER, P., u. Biochem.biophys.acta 10.193/1953
WILLIAM, C.A.:
- 16) GRONEMEYER, W.: Vortrg. bei Tagg. der dt.Dermat. Gesellschaft in Hamburg. 1960. Krit. Stellungn. zu den diagnost.Methoden bei allerg.Erkrankg.

- 17) GRASSMANN, W. u.
HANNING, K.: Hoppe-Seyler's Zschr. physiol.
Chemie 292.32/1953
- 18) GRZAN, C. J.: Die Methode der klin. Allergiediagnostik. M. Kurse ärztl. Fortbildg.
10. 518/1960
- 19) HALTER, K. u. WIESE, H. E.: Messg. des elektr. Hautleitwerte
Archiv für klin. u. experimentelle
Dermatologie 201/1955
- 20) HANSEN, K.: Klinische Diagnostik bei allergischen
Krankh. Hansen Allergie S. 244/1957
- 21) HURIEZ, C.: Seroagglutination auf Histamin
mit dem Latex Test. Dermat. Wschr.
140. S. 57/1963
- 22) HEIDELBERGER, M.: 1. Congress Internat. d. Allergie
Zürich 1951 Karger Basel-New York
249/1952
- 23) HEIDELBERGER, M. u.
KENDALL, F. E.: J. Exper. Med. 64 161/1936
- 24) HERKHEIMER, H.: Inhalationstest für Allergene.
Zschr. Allergie und Astma, I. 175/
1955
- 25) HOIGNE, STORCK, KOLLER: Schweiz. Med. Wschr. 84. 1168/1954
- 26) HOIGNE, W. , GRASSMANN, W.
u. STORCK, H.: Schweiz. Med. Wschr. 85. 578/1955
- 27) JAKOBS, F.: Der Dermo- und der Neodermtest.
Zschr. für Haut- u. Geschl. Krank-
heiten 14. 285/1953
- 28) KÄLLMERER, H., STEIN-
BACHER, E. u. NEUNER, Y.: Versuch einer Diagnostik bakterieller Allergisierung durch kombinierte
Antitrypsinbestimmung. Ärztl. Wschr.,
9. 195/1955
- 29) KUNDRATITZ, W.: Bedeutung der Allergie für die
Erkrankg. des Kindesalters. Hansen
Allergie S. 1046/1957
- 29b) KUHN, U. J. u.
PAPPENHEIMER: A. M. J. R. exp. Med. 95. 1952.
101. 109/1955
- 30) LANG, N.: Klin. Wschr. 29/1955
- 31) LINDENMAYER, W.: Nachweis der Arzneimittellergie
Gotttron-Schönfeld Dermatologie u.
Venerologie S. 368

- 32) LÜBBERS, P.: Blutbildende Organe und Blut. Hansen Allergie. S. 807
- 33) MARRACH, J.R.: Int.Arch.Allergy 2. 224/1951
- 34) MELON, J.: et Lecomte J.Acta allerg. 12.43/1958
- 35) MORRISON, J. SPEER, T. PUGH, R.: Journal of Pediatrics 45 6. 724/1954
- 36) MOSSONYI: Klin. Untersuchungsmethoden. Allergie Rajka S. 509
- 37) NILZÉN, Stockholm: Vortrag: Krit.Stellungnahme zu den diagnost.Methoden bei allergischen Krankheiten.
- 38) OUDIN, J.: Methods. med. Res. 5. 325 The year Book publ. Chikago 1952
- 39) OUDIN, J.: Ann. Inst. Pasteur 75. 33./1948
- 40) OUCHTERLONY, O.: Ark.Kenni.Mineral.Geol. 26. 1./1948
- 41) PESHKIN, M.M.: Fallgruben bei Hauttestungen auf Allergene. J.Amer.Med.Ass. 157. 10. 830/1955
- 41a) RAPP, W.: Immuno-Elektrophorese. Festschr. der Med. 82. 937. 1964
- 42) RAJKA, E.: Allgemeine Diagnostik allergischer Krankheiten. E.Rajka: Allergie und allerg.Erkrankg. I./1959
- 43) RUPPERT, V.: Principielles zur Diagnostik allergischer Erkrankungen. Zschr.Allergie u. Astma I. 40/55
- 44) SCHEIFFARTH, F.: Serolog.Nachweis u. Elektrophoret. Lokalisation von Antikörpern Zschr. Allergie u. Astma III 163/1957
- 45) SCHEIFFARTH, F., H. GOETZ u. FRENZE, W.: Ärztl. Wschr. 573/1956
- 46) SCHLIDT, H.: Experimentelle Serologie. Hansen Allergie S. 69/1957
- 47) SCHLIDT, H.: Nachweisverfahren von Reaginen in Vitro. Hansen Allergie S. 273

- 48) SCHNYDER, U.W. u.
SPIER, H.W.: Zur Diagnostik allergischer Dermatosen Zschr. Allergie u. Astma III. 88/57
- 49) SCHÖNFELD, W.: Allgemeine klin. Dermatologie. Gottron-Schönfeld. Dermatologie u. Venerologie I. S. 820/1959
- 50) SCHOOG, M.: Med. Klin. 45. 413 /1950
- 51) SÖNNICHSEN, N. u.
RANDOW, U.: Der sog. thrompogen. Index u. seine Bewertung in der Allergiediagnostik. Zschr. Allergie u. Astma VIII. 87/1962
- 52) SIDI: Presse med. 59 730/1951
- 53) SPIER, H.: Funktionelle Hautprüfung. Dermatologie u. Venerologie. Gottron-Schönfeld III. 252 /1957
- 54) SPIER, H.: Allergie der Haut. Dermatologie u. Venerologie. Gottron-Schönfeld I. 1 513
- 55) SPRENG, M.: Allergieprobleme im Zusammenhang mit zahnärztl. Fremdstoffen. Zschr. Allerg. u. Astma I. 99
- 56) STORCK, H.: Das experimentelle Ekzem. Handb. d. Hautu. Geschlechtskrankh. J. Jadasson Ergbd. II. 1. 105
- 57) STORCK, H.: Sem. Höp. 31 1897/1955
- 58) STORCK, H.: Das experimentelle Ekzem, Nahrungsmittelallergie. Jadasson Ergbd. II. 1/1962
- 59) STÜTTGEN, G.: Pathophysiologie allerg. Dermatosen Jadasson Ergbd. I. 3 S. 728
- 60) TAPPEINER, J.,
TIRSCHKECK, H., u.
WODNIANSKY, P.: Archiv klin. u. experiment. Dermatolog. 207. 261/1958
- 61) TETZNER, E.: Nachweis spezieller Proteinasen im Harn. Dtsch. Med. Wschr. 80. 1735/1955
- 62) TISELIUS, A., u. KABAT, E.A.: J. Exper. Med. 69. 119/1939

- 63) de VILBIS: Clin. Medicine 6. 593 /1955
- 64) WERNER, M.: Die Bedeutung der Karenz in der Diagnostik allerg.Krankheit. Zschr. Allerg.u. Astma III. 24/1957
- 65) WERNER, M.: Zur Diagnostik der Palladon Allergie Zschr.Allerg.u. Astma IV. 1./1958
- 66) ZIEGLER, G.: Nephelometr. Untersuchung bei medikamentösen Allergien. Schweiz.Wschr. 88,38. 926

Nachtrag zum Literaturverzeichnis:

67. BECKER: Ref. unter Nr. 45. Scheiffarth, F.,
H. Goetz und Frenzl, W..
68. BLACKLEY, C.H.: Zit. nach Doerr, R. Die Immunitätsfor-
schung VIII. 122. Springer Wien.
69. BLOCH: Ref. unter Nr. 49. Schönfeld, W.
Allgemeine klin. Dermatologie.
70. ten CATE, H.J.: Inhalationsproben bei Astmapatienten
Inaug.-Diss., Groningen 1954.
71. COLLEDAHL, H.: Acta allergolog. 5, 133, 143, 154
(1952)
72. COOKE: Ref. unter Nr. 49, Schönfeld, W., All-
gemeine klin. Dermatologie.
73. FLOOD, J.M.: and D.J. Perry. Role of food allergy
in eczematid dermatitis.
Arch.Derm.Syph. (Chicago) 55.493. 1947..
74. GOER-HECHT: Münchn.Med.Wschr.unter Ackermann Nr. 1.
75. GORDON, J. und J.Exp.Med.108.37.(1958)
B.ROSE:
76. GRABAR, P.: Mechanisme of Cell and Tissue Damage.
Produced by Immune Reactions.
II.Internat.Symposium on Immunpatolo-
gie. Schwabe Verlag Stuttgart.
77. HARRIS, M.C.; Allergy. 21 (1950) S.3.
and SHURE N.J.: Das akute allergische Phänomen.

78. HAYWARD: Ref. unter Nr. 45 Scheiffarth, F.
79. HUERRE, J. & Cie: (Dermotest) Levallois-Perret, G.
Rue de la Gare.
80. KALBFLEISCH: Ref. unter Nr. 19, Halter (1955)
81. LABORIE, F.: Ref. unter Nr. 11, Fornet (1938)
82. LEHMANN: Ref. unter Nr. 47, Schmidt (1957)
83. LEHNER, E. und
RAJKA, E.: Klin. Wschr. 1929/1724
84. LEWIS, T. H.: London Shaw. 1927. The blood vessels
of the human skin and their responses.
85. LIVINGOOD, S. C.; Arch. Derm. Syph. (Chicago) 60.1090
and D. M. PILLSBURY: (1949)
Spezivil sensitivity of eczematous
dermatitis.
86. LOWELL, F. G.: J. Allergy. 23.525 (1952)
87. MENDEL-MANTOUX-
ESCHERICH: Ref. unter Nr. 29, Kundratitz. (1957)
88. MIESCHER, G.: Arch. Dermat. Syph. 177. 8-34 (1938)
89. MIKOL, C., RENOUX, Bull. Mem. Soc. med. hóp., Paris, Sér.
NUKLEIN H.: 4.77, (1961) 441
90. MORO, E.: Ekzema infantum u. Dermatitis
seborrhoides. J. Springer 1932
91. MURAY: Ref. unter Nr. 45. Scheiffarth, F.
92. PARROT, J. L.: Compt. rend. Soc. biol. 2. (1962)

93. PEIPERS, A.: Zeitschr.Immunitätsforsch.: exp.Ther.
71. 359 (1931)
94. PERGER: Ref. unter Nr. 55. Spreng (1955)
95. PETRUSCHKY: Ref. unter Nr. 54. Spier (1957)
96. PIRQUET, Cl.: Klin. Studien über Vaccination und
vaccinale Allergie. J. Springer Berlin
1905.
97. ROST, G.A.: Münchn.Med.Wschr. 80,287 (1933)
98. SCHLECHT, H.: Klin.Fortbildg. 8. 435. (1944) Eosino-
philie u. Allergie
99. SCHLEINZER, R.: Dtsch.Arch. klin.Medizin. 538 (1949)
508 (1950)
100. SCHWARZ: Ref. unter Nr. 20. Hansen. Allergie
S. 252 (1957)
101. SIDI, E. und
CASALIS, F.: Rev. laryng. (1951) 7 und 8.
102. SULZBERGER, M.B.
and R.L.MAYER: Semitizations regional, reasonal,
dietary and other influences accounting
for variations and fluctuations.
Arch.Derm.Syph. (Chicago) 24.537
(1931)
103. TUFT: Ref. unter Nr. 20. Hansen.Allergie
104. URBACH - KÖNIGSTEIN: Ref. unter Nr. 20. Hansen, Allergie
105. VAUGHAN, W.T. and
BLACK, J.H.: Practice of Allergy II. Ed. Merby.
St. Louis (1948)

106. VOLHARD: Ref. unter Nr. 12. Fuchs (1957)
107. VORLÄNDER, K.O.: Immunpathologie in Klinik und Forschung, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
108. WIDAL, F.: Presse med. 28. 181 (1920)
109. WINSTON, B.H.,
and R.L. SUHON: The simple food additive dict.
Practitioner. (1948) 347
110. WYSS, F.,
HADORN, W.: Die Pneumonometrie. Festschr. der Allergielehre, Bd. III. Basel 1952.

Meinen besonderen Dank möchte ich noch Herrn Prof.
Dr.Dr.S.Borelli aussprechen, der sich stets Zeit
für meine Anliegen nahm und der mich bei der Ab-
fassung dieser Dissertation mit seinem wertvollen
Rat unterstützt hat.

L e b e n s l a u f

Am 3. Dezember 1940 bin ich, Peter J a s c h k e, als Sohn des Zahnarztes Hubert Jaschke und dessen Ehefrau Helene, geborene Slanina, in Kreuzburg/Os. geboren. Durch die Kriegssereignisse mußten wir im Januar 1945 Kreuzburg verlassen. Nach verschiedenen kürzeren Aufenthalten während der Flucht, kamen wir im Herbst 1945 nach Pfarrkirchen/Ndb., wo ich vom Herbst 1946 bis Sommer 1951 die Volksschule besuchte. Im September 1951 trat ich in das Gymnasium in Pfarrkirchen ein, das ich im Sommer 1960 mit dem Abitur absolvierte.

Im Wintersemester 1960 inskribierte ich mich an der Ludwig-Maximilians Universität in München und bestand dort im Juli 1963 die ärztliche Vorprüfung. Nachdem ich meine klinischen Studien ebenfalls in München beendet hatte, meldete ich mich an der Ludwig-Maximilians Universität zur ärztlichen Prüfung und konnte am 14. Dezember 1966 mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen abschließen.

